

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEON

FACULTAD DE MEDICINA



**EVALUACIÓN DE LA RESERVA OVÁRICA EN PACIENTES CON ARTRITIS
REUMATOIDE**

Por

DRA. SARA PATRICIA PEÑA LIZOLA

Como requisito para obtener el grado de

ESPECIALISTA EN BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA

Febrero, 2017

Aprobación de la tesis:

DR. MED. FELIPE ARTURO MORALES MARTÍNEZ

Director de Tesis

Coordinador del Centro Universitario de Medicina Reproductiva

Subdirector de Estudios de Posgrado

DR. MED. DONATO SALDÍVAR RODRÍGUEZ

Jefe del Departamento de Ginecología y Obstetricia

DR. MED. ÓSCAR VIDAL GUTIÉRREZ

Jefe del Servicio de Ginecología

DRA. Sci. GERALDINA GUERRERO GONZÁLEZ

Coordinadora de Investigación del Departamento de Ginecología y Obstetricia

DEDICATORIA

A mis padres, que me han apoyado de manera incondicional en el alcance de cada meta propuesta, sin ellos no habría sido posible la culminación de este nuevo logro.

A Edgar, Sara y Ana, que me dan cada día mayor felicidad de la que pude imaginar jamás.

Al Dr. Med. Felipe Arturo Morales Martínez, cuya dirección durante la elaboración de esta tesis, así como a lo largo de mi formación como subespecialista fue invaluable.

Al Dr. Med. Oscar Vidal Gutiérrez y Dra. Sci. Geraldina Guerrero González, por su contribución esencial que hizo realidad este proyecto.

A los profesores que integran el Centro Universitario de Medicina Reproductiva del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”, por su dedicación y compromiso con la enseñanza, lo cual hizo de nuestra residencia un posgrado de alto nivel.

TABLA DE CONTENIDO

Capítulo I	Página
1. RESUMEN.	
Capítulo II	
2. INTRODUCCIÓN.	
Capítulo III	
3. HIPÓTESIS.	
Capítulo IV	
4. OBJETIVOS.	
Capítulo V	
5. MATERIAL Y MÉTODOS.	
Capítulo VI	
6. RESULTADOS.	
Capítulo VII	
7. DISCUSIÓN.	
Capítulo VIII	

8. CONCLUSIÓN.	
---------------------	--

Capítulo IX

9. BIBLIOGRAFÍA.	
-----------------------	--

Capítulo X

9. ANEXOS.....	
----------------	--

9.1 Carta de Consentimiento.	
-----------------------------------	--

Capítulo XI

11. RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO.	
----------------------------------	--

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla	Página
1. Manifestaciones Extra-articulares de la Artritis Reumatoide.....	
2. Comparación entre los Criterios Históricos y Actuales para la Clasificación de la AR.....	
3. Características Sociodemográficas de las Participantes.....	
4. Características Gineco-obstétricas de las Participantes.....	
5. Nivel Sérico de HAM.....	
6. Características de la Enfermedad en las Pacientes con AR.....	
7. Marcadores de Inflamación y Reserva Ovárica en Pacientes con AR.	

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura	Página
1. Cuenta Folicular Antral.....	
2. Índice de Actividad de la Enfermedad (DAS-28) y Reserva Ovática..	
3. Clasificación del Nivel Sérico de Vitamina D (ng/mL).....	

CAPITULO I

RESUMEN

Las pacientes con Artritis Reumatoide (AR) generalmente tienen un número reducido de hijos ⁽¹⁾. Se han encontrado niveles reducidos de Hormona Antimülleriana (HAM) y cuenta folicular antral (CFA), como marcadores de reserva ovárica, en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico (LES) ⁽²⁾, sin embargo, los resultados publicados en pacientes con AR han sido contradictorios ^(3, 4, 5).

Material y métodos: estudio observacional, transversal, realizado entre mayo y julio de 2016 en el Hospital Universitario “Dr. José E. González”. Se incluyeron mujeres con AR entre 18 y 39 años, atendidas en consulta de Reumatología, excluyendo pacientes embarazadas, con amenorrea primaria o factores de riesgo conocidos para disminución en la reserva ovárica (DRO) y se integró un grupo control de mujeres sanas pareadas por edad. Se midió el nivel sérico de HAM empleando un kit comercial (AMH Gen II®, Beckman Coulter, CA,

EU) y el valor de CFA mediante ultrasonido endovaginal, considerando DRO si CFA <10 folículos entre ambos ovarios y/o HAM <1 ng/mL ⁽⁶⁾.

Objetivos: Evaluar la reserva ovárica en pacientes con AR mediante la determinación del nivel sérico de HAM y valor de CFA, comparativamente con un grupo control de pacientes sanas, conociendo también características sociodemográficas, tiempo transcurrido desde el diagnóstico y tratamiento, medicamentos utilizados, grado de actividad de AR y nivel sérico de vitamina D.

Resultados: Participaron 76 pacientes (38 por grupo), encontrándose DRO significativa medida por CFA en las pacientes con AR (valor promedio 8.6 vs. 10.4, $p=0.034$), no así cuando se evaluó el nivel de HAM ($2.63 \pm .494$ vs. $2.83 \pm .479$ ng/mL, $p=0.086$). La única co-variable que mostró asociación significativa con el nivel de HAM fue el tiempo transcurrido desde el diagnóstico de AR, encontrándose mayor nivel en pacientes con 2 años de diagnóstico (2.92 vs. 2.52 ng/mL en aquellas con >2 años, $p=0.027$). Se observó una tendencia a menor nivel de HAM con el uso de metotrexate por > 1 año, (2.56 vs. 2.89 ng/mL en pacientes con 1 año, $p=0.100$); esta tendencia también se observó al medir CFA, ya que el 60% de las pacientes con AR y disminución de este parámetro se encontraron bajo manejo con metotrexate ($p=0.239$).

Conclusiones: La reserva ovárica de pacientes con AR se vio disminuida de forma significativa en comparación con un grupo control de mujeres sanas al

utilizar como marcador la CFA, asociación que no se confirmó a través del nivel sérico de HAM.

CAPÍTULO II

INTRODUCCIÓN

El término “reserva ovárica” describe el potencial funcional del ovario, es decir la capacidad del ovario de conjuntar la foliculogénesis y la esteroidogénesis (6, 7).

Entre los métodos existentes para la evaluación de la reserva ovárica, actualmente los principales son la determinación del nivel sérico de HAM y el valor de la CFA.

La HAM es una glicoproteína dimérica que pertenece a la familia del factor transformador del crecimiento beta (TGF-) y tiene una relación cercana con la inhibina y la activina (6,8,9). HAM es un marcador que permite detectar de manera temprana la disminución en la reserva ovárica con una variación inter e intra-ciclo relativamente baja, y la disminución de sus niveles en el suero ocurre antes de cualquier incremento en el nivel basal de hormona folículo estimulante (FSH), por

lo que la HAM ha probado ser más efectiva y confiable que la FSH para la determinación de la reserva ovárica ^(9, 10).

Otro parámetro útil para evaluar la reserva ovárica es la CFA, en referencia a los folículos de tamaño entre 2-10 mm medidos por ultrasonido (USG) endovaginal al principio del ciclo menstrual; se ha descrito que este método representa de forma cuantitativa la edad del ovario y es útil para estimar la reserva ovárica ^(11, 12, 13).

La DRO se define como una CFA menor a 5 folículos antrales por ovario y un volumen ovárico menor a 3 mL en un ultrasonido endovaginal ^(2, 14, 15). También se ha definido como un nivel de inhibina B menor de 40-45 pg/mL ⁽¹⁶⁾, recuperación menor a 5 ovocitos durante un ciclo de técnicas de reproducción asistida (TRA) después de una estimulación con una dosis convencional de gonadotropinas (>149 UI FSH/día) ^(17, 18) y/o un nivel de HAM menor a 0.2-0.7 ng/mL ⁽¹⁶⁾.

Habitualmente es secundaria al proceso normal de envejecimiento y se correlaciona con el descenso del potencial reproductivo, reflejado en una depleción folicular y menoscabo en la calidad de los ovocitos, sin embargo, también puede deberse a otras causas, como las enfermedades autoinmunes ^(2, 14, 15).

Las pacientes con enfermedades autoinmunes experimentan problemas de fertilidad con mayor frecuencia que la población sana, lo que se traduce en mayor tiempo para lograr un embarazo, con importantes secuelas psicológicas (4, 19, 20, 21).

Artritis Reumatoide (AR)

Es una enfermedad autoinmune crónica, de etiología desconocida que afecta aproximadamente al 1% de la población a nivel mundial. Las mujeres la presentan con una frecuencia hasta tres veces superior a la de los varones, presentando una mayor incidencia durante la edad reproductiva (22-24).

Su etiología exacta es desconocida; la hipótesis principal sostiene que es el resultado de una exposición ambiental a un “desencadenante” en individuos susceptibles genéticamente (24).

La membrana sinovial de las articulaciones de manos y pies es la primera estructura afectada, sin embargo, los cambios inflamatorios subsecuentes a nivel sistémico pueden resultar en alteraciones en múltiples órganos, con una reducción significativa en la calidad de vida de la persona que la padece (Tabla 1) (4, 24).

Tabla 1. Manifestaciones Extra-articulares de la Artritis Reumatoide.

Órgano o Sistema	Descripción de la Enfermedad	Factores Contribuyentes
Vasos sanguíneos	Vasculitis cutánea, aterogénesis, evento vascular cerebral, vasculitis de otros órganos.	Complejos inmunes del complemento, IL-6, FNT-.
Hueso	Disminución en la densidad mineral ósea, fracturas,	FNT- , RANKL, dickkopf-1.

	osteoporosis.	
Cerebro y Sistema Nervioso	Fatiga, disminución de la capacidad cognitiva, alteraciones en el transporte de la serotonina, menor tolerancia al estrés, depresión, evento vascular cerebral, neuropatía.	FNT- , IL-6, IL-1.
Sistema Cardiovascular	Pericarditis, infarto al miocardio.	Complejos inmunes del complemento, IL-6, FNT- .
Riñón	Glomerulonefritis.	Respuesta inflamatoria no especificada.
Hígado	Reactantes de fase aguda (proteína C reactiva), redistribución del hierro, alteraciones en el metabolismo de los lípidos.	IL-6.
Boca	Xerostomía, síndrome de Sjörger secundario, periodontitis.	Respuesta inflamatoria no especificada.
Músculo	Resistencia a la insulina, sarcopenia.	FNT- , IL-1.
Ojos	Escleritis, epiescleritis, vasculitis de la retina, queratoconjuntivitis sicca, síndrome de Sjörger secundario.	Respuesta inflamatoria no especificada.
Pulmones	Pleuritis, fibrosis pulmonar, bronquiolitis obliterante, neumonía.	Respuesta inflamatoria, medicación anti-reumática.
Bazo	Síndrome de Felty.	Respuesta inflamatoria no especificada.
Otros	Amiloidosis, nódulos reumatoideos subcutáneos y en otras localizaciones.	Presencia de FR, respuesta inflamatoria, medicación antireumática.

Fuente: Gibofsky A. Overview of epidemiology, pathophysiology and diagnosis of rheumatoid arthritis. Am J Manag Care 2012; 18: 295-302

El diagnóstico se realiza principalmente de forma clínica durante la exploración física, de acuerdo con los criterios originales publicados en 1987 por el

Colegio Americano de Reumatología (actualmente Asociación Americana de Reumatología) y actualizados en 2010 en consenso con la Liga Europea Contra el Reumatismo (EULAR, por sus siglas en inglés), incluyendo: rigidez matutina, número de articulaciones involucradas, afección de las manos, presencia de simetría, nódulos reumatoides y Factor Reumatoide (FR) positivo ⁽²⁴⁾ .

Los criterios de 1987 requerían por lo menos 4 puntos de los 7 posibles, mientras que en los criterios del 2010 se recomienda la evaluación para todo paciente con sinovitis clínica que no sea explicada por otra enfermedad y afecte por lo menos una articulación. La evaluación incluye un sistema de calificación de 0 a 5, basado en el número y tipo de articulaciones involucradas, las cuales se definieron como articulaciones inflamadas o dolorosas al examen físico. Las articulaciones grandes incluyen hombros, codos, caderas, rodillas y tobillos; las articulaciones pequeñas incluyen las metacarpofalángicas, interfalángicas proximales, de la segunda a la quinta metatarsofalángicas, las articulaciones del pulgar y muñecas. Las articulaciones interfalángicas distales, primeras carpometacarpianas y metatarsofalángicas se excluyen de la evaluación debido a su involucro en la osteoartritis. No se requiere específicamente afección de las manos, nódulos reumatoides o artritis simétrica en los criterios actualizados. Sin embargo, de manera similar a los criterios de 1987, en la actualización también se utiliza la presencia o ausencia de FR como uno de los dominios. Adicionalmente, en los criterios de 2010 se utiliza la presencia o ausencia de un marcador recientemente identificado, anticuerpo contra la proteína anti-citrulinada (AAPC).

Como marcadores de inflamación se incluyeron la velocidad de sedimentación globular (VSG) y el nivel de proteína C reactiva (PCR). Asimismo, en los criterios de 2010 se considera la duración del tratamiento, pero no la presencia o ausencia de cambios radiográficos como factores que influyan en la calificación final; en estos criterios, una puntuación de por lo menos 6 de 10 puntos se considera indicativa de AR y por lo tanto, sugestiva de tratamiento (Tabla 2) ⁽²⁴⁾.

Tabla 2. Comparación entre los Criterios Históricos y Actuales para la Clasificación de la AR.

Criterio	Criterios de 1987		Criterios de 2010	
	Descripción	Puntaje	Descripción	Puntaje
Rigidez matutina	En y alrededor de las articulaciones, por lo menos durante 1 hora.	1	Sinovitis clínica/inflamación en una articulación por lo menos no explicada por alguna otra enfermedad.	NA
Involucro articular	Inflamación de tejidos blandos observada por el médico en 3 de 14 puntos posibles.	1	1 articulación mayor.	0
			2-10 articulaciones mayores.	1
			1-3 articulaciones menores (con o sin involucro de una mayor).	2
			4-10 articulaciones menores (con o sin involucro de una mayor).	3
			>10 articulaciones (por lo menos una menor).	5
Artritis en las articulaciones de la mano	Por lo menos una mano o muñeca inflamada.	1	NA	NA

Artritis simétrica	Involucro bilateral simultáneo	1	NA	NA
Nódulos reumatoides	Nódulos subcutáneos sobre las prominencias óseas, superficies extensoras o en regiones yuxtaarticulares, observados por un médico.	1	NA	NA
Serología	FR positivo.	1	FR y AAPC negativos. FR ó AAPC positivos en nivel bajo. FR ó AAPC positivos en nivel alto.	0 2 3
Cambios radiográficos	Erosiones o áreas inequívocas de descalcificación en o adyacentes a las articulaciones involucradas, pero no consistentes con osteoartritis.	1	NA	NA
Reactantes de fase aguda	PCR y VSG.	NA	PCR VSG normales. PCR y VSG anormales.	0 1
Duración de los síntomas	Los primeros 4 criterios deben estar presentes por lo menos 6 semanas.	NA	<6 semanas. >6 semanas.	0 1
Puntaje requerido		4/7		6/10

NA, no aplica. Fuente: Gibofsky A. Overview of epidemiology, pathophysiology and diagnosis of rheumatoid arthritis. Am J Manag Care 2012; 18: 295-302.

Para medir la actividad de la enfermedad, se ha utilizado ampliamente el Índice de Actividad de la Enfermedad (Disease Activity Score 28, DAS28) el cual es un marcador de 28 articulaciones sensibles o inflamadas, en ocasiones

empleado junto con la VSG (DAS28-VSG) o la PCR (DAS28-PCR); sus valores definen la actividad de la enfermedad como alta, moderada, baja o en remisión (²⁴⁻²⁶).

El objetivo del tratamiento es alcanzar la remisión completa; los modelos actuales proponen tratar la enfermedad en la etapa temprana de inflamación y se recomienda iniciar con los fármacos anti-reumáticos modificadores de la enfermedad (FARME) tan pronto como se tenga el diagnóstico (^{25, 27, 28}).

Los FARME aún representan un abordaje básico para los pacientes con AR, de acuerdo con las recomendaciones de la EULAR 2010. El Metotrexate (MTX) es el fármaco de primera elección y el más usado en el tratamiento de esta patología. Cuando la monoterapia con MTX no proporciona un adecuado control de la enfermedad se indica una combinación con otro fármaco modificador o un agente biológico (^{25, 29-31}).

En pacientes que no toleran los efectos adversos de los agentes biológicos, el tacrolimus (TAC) es una alternativa efectiva que suprime la activación y proliferación de las células T antígeno-específicas, quienes juegan un rol importante en la patogénesis de la AR (²⁴⁻²⁶).

Los glucocorticoides son fármacos anti-inflamatorios actualmente también considerados como modificadores de la enfermedad debido a su habilidad para desacelerar el daño estructural. Son usados debido al rápido inicio de su efecto anti-inflamatorio; la metilprednisolona es el glucocorticoide estándar para la terapia

de pulso ⁽²⁵⁾, aunque su uso a largo plazo está limitado por su perfil de efectos secundarios. También es importante mencionar que la dosis y el tiempo de tratamiento juegan un papel importante en la determinación del riesgo de efectos adversos, por lo que el riesgo-beneficio del tratamiento debe evaluarse de forma individual con cada paciente ⁽²⁹⁾.

Las citocinas juegan un rol importante en la fisiopatogenia del daño articular. IL-6 desempeña un papel central y los niveles séricos de IL-6 y su receptor se encuentran elevados en correlación con la actividad de la enfermedad en pacientes con AR. En concordancia con esto, los anticuerpos contra el receptor de la IL-6 (tocilizumab, olokizumab, sarilumab, sirukumab) son alternativas eficaces y seguras para el tratamiento de los pacientes sin tratamiento previo con FARME y con inadecuada respuesta a los inhibidores del factor de necrosis tumoral. Actualmente tocilizumab es el único recomendado por la EULAR para el tratamiento de la AR, los demás aún se encuentran en ensayos clínicos fase II ⁽²⁵⁾.

El tratamiento con rituximab (anticuerpo contra las células CD20) también ya se encuentra aprobado, al igual que Iguratimod (T-614), otro fármaco nuevo que suprime los niveles de IL-6, IL-8 y disminuye la producción de FR, IgG, IgM e IgA, por lo que se ha recomendado como una opción terapéutica para las pacientes con respuesta inadecuada al MTX sólo o que no son candidatas a otros FARME o agentes biológicos ⁽²⁵⁾.

El pronóstico de la AR depende de la severidad de la enfermedad y la efectividad del tratamiento. La remisión clínica, definida como la ausencia de signos o síntomas de inflamación significativos ocurre en 20% o menos de los pacientes. En contraste, la disminución de la actividad de la enfermedad, usualmente con tratamiento médico continuo, puede lograrse hasta en el 75% de las pacientes y el seguimiento debe incluir monitorización radiográfica y por ultrasonido de la progresión de la enfermedad ⁽²⁴⁾.

Fertilidad en las pacientes con AR

La AR puede influir en la paridad a través de diferentes mecanismos: físico, psicológico, hormonal o inmunológico, así como debido al tratamiento médico ^(32, 33).

Algunos estudios han indicado una disminución de la libido y menor frecuencia coital en mujeres con AR ⁽³⁴⁻³⁶⁾. En un reporte con entrevistas estructuradas a aproximadamente 400 mujeres casadas con AR, una de cada cinco pacientes contestó que la AR había influido en su decisión de tener hijos, especialmente en las pacientes diagnosticadas a menor edad ⁽³⁷⁾. Wallenius y cols. ⁽³²⁾ encontraron que el porcentaje de mujeres con AR que tenían hijos no era diferente al del resto de la población, pero las pacientes con AR fueron más propensas a tener un solo hijo.

Los datos obtenidos de estudios transversales han sugerido disminución en la fertilidad y un aumento en el tiempo para lograr el embarazo en las pacientes

con AR, tanto antes como después del debut de la enfermedad, además de una mayor probabilidad de haber sido tratadas por infertilidad ⁽³⁸⁻⁴⁰⁾. Brouwer y cols. ⁽⁴¹⁾ encontraron que en muchas de las pacientes con AR que intentan concebir, el tiempo para lograr el embarazo es mayor a 12 meses, y durante este tiempo la AR no siempre puede ser tratada de manera óptima; en su estudio, el tiempo para concebir fue mayor si la paciente era de mayor edad, nulípara, con mayor actividad de la enfermedad (DAS28) y/o se encontraba bajo tratamiento con AINES o prednisona en dosis mayor a 7.5 mg al día. Por el contrario, el tabaquismo, la duración de la enfermedad, el FR, Ac anti-CCP, uso previo de MTX o sulfazalasina no prolongaron el tiempo para lograr un embarazo. Esto indica que las estrategias preconcepcionales en estas pacientes deben tener como objetivo lograr una máxima supresión de la enfermedad pero considerando los efectos negativos del uso de AINES y prednisona a dosis altas ⁽⁴¹⁾.

Efectos del tratamiento de la AR en la fertilidad

Virtualmente todos los medicamentos empleados para el tratamiento de las AR podrían afectar la concepción y el embarazo, por lo que los médicos a cargo de estas pacientes deben estar al tanto de sus potenciales efectos adversos. Desafortunadamente, existe poca información al respecto, lo que representa un problema tanto para el médico como para la paciente, a quien alguna vez se le aconsejó evitar el embarazo, pero que hoy está considerando la maternidad ⁽⁴²⁾.

Para las pacientes usuarias de aspirina, cuyo número ha disminuido de forma marcada desde la introducción de los AINES, este medicamento permanece como el fármaco de más frecuente ingesta durante el embarazo. La aspirina puede cruzar la placenta y causar anomalías congénitas en animales, pero raramente en humanos ⁽⁴²⁾.

En relación a los AINES, se recomienda que las pacientes que desean concebir suspendan el uso de inhibidores de la síntesis de prostaglandinas, debido a los hallazgos en varios modelos animales de que estos agentes bloquean la implantación del blastocisto ^(43, 44). Asimismo, Ostensen ⁽⁴⁵⁾ encontró una relación entre la mayor actividad de la enfermedad así como el uso de AINES o prednisona con un mayor tiempo para lograr el embarazo, indicando una posible asociación entre la AR y la subfertilidad.

Por otra parte, el uso de corticosteroides no parece tener un efecto adverso en la fertilidad ⁽⁴²⁾. Dentro de los FARME, el MTX tampoco parece afectar la fertilidad femenina, al contrario de los hombres, en quienes puede causar infertilidad reversible ^(46, 47), sin embargo es un fármaco categoría X, no debe ser usado en mujeres embarazadas o que se encuentren considerando embarazarse y se recomienda un período de “lavado” entre la exposición al fármaco y la concepción de 3 meses ^(25, 29-31). Las mujeres en edad fértil con este tratamiento deben usar un método adecuado de anticoncepción y aquellas que desean embarazarse deben recibir una suplementación adecuada con folatos, debido a que el MTX disminuye los niveles de esta vitamina, cuya deficiencia se asocia con

defectos del tubo neural en el producto de la concepción. En relación a la sulfazalasina e hidroxiclороquina, no existen reportes de problemas de fertilidad en pacientes con este tratamiento, y con el resto de los fármacos empleados existe poca o nula información al respecto ⁽⁴²⁾.

En relación con la reserva ovárica, se conoce poco acerca de los efectos de los fármacos antireumáticos en los niveles de HAM sérica, debido principalmente a que las pacientes con AR que tratan de embarazarse toman medicamentos ajustados y frecuentemente menos efectivos. En relación al efecto de la actividad de la AR en el nivel sérico de HAM, Brouwer y cols. ⁽⁴⁾, encontraron que el nivel de HAM no se asoció con la presencia de FR, Anticuerpos anti-péptido cíclico citrulinado (anti-CCP) o erosiones, ni mostró correlación significativa con los niveles de PCR o el puntaje de actividad de la enfermedad (DAS28) ⁽⁴⁾.

De preferencia, las mujeres con AR que quieren concebir deben ser evaluadas en busca de un riesgo incrementado de infertilidad antes de un cambio o cese en la medicación. Muchas de estas pacientes se encuentran en tratamiento con MTX, sin embargo el efecto de este fármaco potencialmente dañino en la fertilidad y particularmente en los niveles de HAM de pacientes con AR ha sido poco estudiado ⁽³¹⁾. Brouwer y cols. ⁽⁴⁾ estudiaron los niveles de HAM en pacientes con AR, sin encontrar diferencia significativa en los niveles de HAM después de 6 meses de tratamiento en pacientes con y sin MTX, concluyendo que el uso de MTX a corto plazo no afecta los niveles de HAM, mientras que Martínez y cols. ⁽³¹⁾, en una revisión sistemática, no encontraron evidencia confirmatoria de una

relación entre el MTX y la infertilidad, a pesar de que se sabe que afecta la oogénesis, mostrando la poca información científica que existe acerca de la seguridad y riesgos del MTX para la fertilidad en las dosis comúnmente usadas para el tratamiento de las enfermedades reumatológicas ^(31, 48).

Insuficiencia ovárica primaria

La insuficiencia ovárica primaria es conocida como una falla ovárica prematura (IOP) caracterizada por amenorrea (por lo menos 4 meses, usualmente 12), con elevación en el nivel de FSH sérica > 40 mIU/L y disminución de los niveles de estrógeno antes de los 40 años de edad ⁽¹⁵⁾.

En las pacientes con artritis reumatoide (AR), la IOP ha sido estudiada y frecuentemente atribuida a causas autoinmunes o inducida por los fármacos empleados en su manejo. Usualmente se manifiesta con amenorrea, aunque no todas las pacientes con amenorrea o alteraciones del ciclo menstrual tienen falla ovárica ^(49, 50). El daño en la reserva ovárica se asocia a niveles de FSH elevados y puede estar precedida por una reducción en los niveles séricos de HAM, por lo que esta última parece ser un mejor predictor que la FSH para determinar la reserva ovárica de folículos antrales ^(10, 15).

Tener una familia es un aspecto de gran importancia en la vida de la mayoría de la gente, incluidas las pacientes con AR. A pesar de décadas de evidencia que sugieren que las pacientes con AR tienen menor cantidad de hijos que sus pares sanas, esta información aún no es ampliamente conocida entre los

médicos. Las causas de la disminución de la fertilidad en esta población han sido por mucho tiempo ignoradas, pero probablemente incluyan la inflamación, mayor edad al momento de intentar la concepción, función sexual limitada y posiblemente, limitación de la función ovárica secundaria a la medicación para la AR. Asimismo, se considera que la decisión personal de limitar el tamaño de la familia también juega un papel importante. La infertilidad en estas pacientes es un fenómeno poco reconocido, pero marcadamente común. No obstante, los estudios publicados hasta la fecha han fallado en demostrar una disminución en la reserva ovárica (medida por HAM y CFA) en pacientes con AR ^(3, 4) y debido a la elevada prevalencia de esta enfermedad y a la falta de información precisa acerca de este tema en la literatura se decide realizar el presente estudio ^(22, 23), enfatizando que mientras que las investigaciones continúen, los médicos deben discutir este tema con las pacientes y referirlas a un endocrinólogo de la reproducción cuando sea necesario, ayudándolas a construir la familia que desean ^(32, 51).

Vitamina D y Fertilidad

La vitamina D no responde realmente al concepto de vitamina, pues los seres vivos son capaces de sintetizarla a partir de un precursor. Por lo tanto, hay dos formas de vitamina D: la D2 o ergocalciferol, que se deriva del colesterol en la dieta y la D3 o colecalciferol, derivada en su mayor parte de la exposición a los rayos solares. Esta vitamina D3 no es biológicamente activa, por lo que debe ser transformada en 1, 25 dihidroxivitamina D3 o calcitriol ⁽⁵²⁾.

En la sangre pueden medirse tanto los niveles de calcitriol como de 25 hidroxivitamina D o calcidiol; sin embargo, la forma mayoritaria en la sangre es el calcidiol, precursor inactivo del calcitriol, por lo que normalmente, para conocer y monitorizar el estado de la vitamina D en una persona, se mide la concentración de calcidiol, debido a que presenta una mayor concentración y semivida larga ⁽⁵³⁾.

Los niveles generalmente se clasifican en deficiencia (20ng/mL), insuficiencia (21-29 ng/mL) y repletos (30 ng/mL), de acuerdo con rangos previamente establecidos ⁽⁵⁴⁾.

Las acciones ampliamente conocidas de la vitamina D incluyen la regulación del metabolismo del calcio y fósforo, determinantes de la calidad de la mineralización ósea. Sin embargo, recientemente se han reconocido efectos más amplios de esta vitamina, que incluyen procesos de proliferación, anti-proliferación, proapoptosis, inmunosupresión y anti-inflamación ⁽⁵⁵⁾.

Entre estos procesos, se ha propuesto que la vitamina D desempeña un papel crítico en la fisiología reproductiva, particularmente debido a la presencia de receptores para esta vitamina en varios tejidos importantes para la reproducción femenina, como son la hipófisis, ovarios, útero y placenta ⁽⁵²⁾. Los datos disponibles en la actualidad la señalan como un componente clave en el éxito del proceso reproductivo, encontrando incluso resultados superiores en procedimientos de reproducción asistida en mujeres con nivel sérico “suficiente”, aceptado por la mayoría de los expertos en >20 ng/mL (equivalente a 50 nmol/L),

mientras que algunas sociedades utilizan un mínimo de 30 ng/mL como nivel “deseable” (*International Osteoporosis Foundation, Endocrine Society*) ^(55, 56).

El mecanismo patogénico que explica estos efectos aún no se encuentra bien establecido, sin embargo la evidencia disponible sugiere que se trata de un proceso multifactorial, que involucra la regulación del eje hipotálamo-hipófisis, la foliculogénesis ovárica y la implantación uterina ⁽⁵⁵⁾. Aunado a lo anterior, se sabe que la vitamina D, al unirse a su receptor actúa como un factor de transcripción para la regulación del gen CYP19, el cual codifica la aromatasa, enzima esencial para la producción de estrógeno, por lo que los niveles séricos de calcitriol y estrógeno siguen un camino paralelo en el ciclo menstrual normal y en los ciclos de estimulación ovárica para FIV ⁽⁵²⁾.

De esta forma, durante la última década el interés en el rol de la vitamina D en la fertilidad ha ido en aumento, de forma similar a lo ocurrido con la HAM, principalmente desde que Rojansky y cols. ⁽⁵⁷⁾ publicaron un estudio que reportó fluctuaciones estacionales en la ovulación y en las tasas de embarazo gemelar en países de latitudes altas, correspondientes con variaciones en los niveles de vitamina D. Con base en lo anterior, se formuló la hipótesis de que la vitamina D podría ser capaz de influenciar la función ovárica y la producción de HAM ⁽⁵⁸⁾.

Sin embargo, el tema de la influencia de la vitamina D en la producción de HAM aún es motivo de debate en la literatura. Un estudio pequeño realizado en Nueva Zelanda ⁽⁵⁹⁾, país cuyas habitantes presentan amplias fluctuaciones en los valores de vitamina D con las estaciones del año, reportó que los niveles de HAM

fueron 18% menores en invierno en comparación con el verano, sugiriendo importante influencia positiva de la vitamina D en la producción de la HAM. No obstante, un estudio más reciente ⁽⁶⁰⁾ no encontró que la suplementación con vitamina D en mujeres con deficiencia y ciclos menstruales regulares produjera cambios en los niveles de HAM, aunque si produjo disminución de los niveles en las pacientes con SOP.

Dado lo contradictorio de estos resultados, actualmente no existe un consenso acerca de en qué dirección influye la vitamina D la producción de HAM, si es que la influye en realidad, lo que demuestra claramente que se necesita realizar más estudios al respecto ⁽⁵⁸⁾.

Vitamina D y AR

Cada vez hay mayor evidencia que apoya un rol de la vitamina D en el riesgo de desarrollar enfermedades autoinmunes; se considera que podría desempeñar un papel regulatorio en la producción de auto-anticuerpos por parte de las células B, inhibiendo la proliferación en curso de células B activadas e induciendo su apoptosis y estudios recientes han relacionado la deficiencia de vitamina D con varias enfermedades autoinmunes, incluyendo diabetes mellitus tipo I, esclerosis múltiples, enfermedad inflamatoria intestinal, lupus eritematoso sistémico, AR e IOP ⁽⁶¹⁾.

De esta forma, considerando el rol potencial de la vitamina D en la patogénesis de enfermedades autoinmunes, se considera necesario realizar estudios que evalúen sus niveles en pacientes con IOP en comparación con

pacientes con ciclos menstruales normales, para investigar la posible relación entre IOP y niveles de vitamina D ⁽⁶¹⁾.

Por otra parte, se ha encontrado una correlación negativa de niveles de vitamina D y la actividad de AR; sin embargo, aún no se publican estudios realizados en la población mexicana evaluando esta asociación, por lo que se considera importante investigarla, ya que de comprobarse, la suplementación con vitamina D podría tener efectos benéficos que ayuden a controlar la AR ^(62, 63).

Dado todo lo anterior, es necesario evaluar las características de la reserva ovárica y niveles de vitamina D en nuestra población de pacientes con AR, con el objetivo de proponer nuevas formas de abordaje en el tratamiento de estas pacientes, particularmente en lo relativo a la fertilidad y la planeación de una familia, mejorando también el control de su enfermedad.

CAPITULO III

HIPÓTESIS

A) Hipótesis de trabajo:

La reserva ovárica de pacientes premenopáusicas con AR, determinada por el nivel sérico de HAM y el valor de la CFA, se ve afectada por dicha patología, y/o por el tratamiento recibido para el control de la misma.

B) Hipótesis nula:

La reserva ovárica de pacientes premenopáusicas con AR, determinada por el nivel sérico de HAM y el valor de la CFA, no se ve afectada por dicha patología, ni por el tratamiento recibido para el control de la misma.

CAPITULO IV

OBJETIVOS

Objetivo general

Evaluar la reserva ovárica en pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide que acudan al Servicio de Reumatología e Inmunología del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” a través de la determinación del nivel sérico de HAM y del valor de la CFA, comparadas con un grupo control de pacientes sanas.

Objetivos particulares

1.- Conocer las características sociodemográficas y clínicas de la población estudiada y las pacientes del grupo control (edad, estado civil, antecedentes personales patológicos y gineco-obstétricos).

2.- Determinar la presencia o ausencia de hábito tabáquico entre la población estudiada y el grupo control.

3.- Conocer el tipo de tratamiento recibido en el grupo de pacientes con AR, así como el tiempo transcurrido desde el inicio de la farmacoterapia.

4.- Determinar si existe asociación entre el nivel sérico de HAM y el valor de la CFA con el tipo de tratamiento recibido para la AR.

5.- Determinar si existe asociación entre el tiempo transcurrido desde el diagnóstico de la AR y el nivel sérico de HAM y el valor de la CFA.

6.- Determinar si existe asociación entre el nivel sérico de HAM y el valor de la CFA con el nivel sérico de FR, Ac anti-CCP, VSG, PCR y el puntaje de actividad de la enfermedad medido a través de la escala DAS28, con base en la información contenida en el expediente clínico.

7.- Conocer el nivel sérico de vitamina D y determinar si existe asociación entre éste y el nivel sérico de HAM y el valor de la CFA, así como con el nivel de actividad de la enfermedad por DAS28, VSG y PCR.

CAPÍTULO V

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, transversal, no ciego, analítico comparativo. La población estuvo conformada por pacientes con diagnóstico de AR atendidas en el Servicio de Reumatología e Inmunología del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio Gonzalez”, U.A.N.L., donde se les invitó a formar parte del estudio, el cual se llevó a cabo en el Centro Universitario de Medicina Reproductiva del Hospital Universitario en el período de tiempo comprendido entre abril a junio de 2016, recibiendo apoyo por parte del Departamento de Endocrinología para el procesamiento de muestras serológicas.

Se integró además un grupo control con pacientes sanas atendidas en la Clínica de Detección Oportuna del Cáncer Cervicouterino, perteneciente a la Consulta de Ginecología del Hospital Universitario “Dr. José E. González”, pareadas por edad.

Para realizar la medición sérica de la HAM y vitamina D, se extrajeron 10 mL de sangre a cada participante, tanto a las pacientes con AR como a las pacientes sanas que formaron el grupo control, y esta sangre fue centrifugada. La extracción se realizó en el Laboratorio de Reproducción, también ubicado en la consulta de Ginecología y los sueros se congelaron a -20°C para, posteriormente, llevar a cabo la medición de la HAM y vitamina D en el Laboratorio de Endocrinología.

La determinación del valor de HAM se realizó en una sola ocasión, mediante ensayo por inmunoadsorción ligado a enzimas (AMH Gen II®, Beckman Coulter, Brea, CA, EU); las muestras se analizaron por duplicado, considerándose normal un rango de 1-8 ng/mL, de acuerdo con las recomendaciones del fabricante y disminución en la reserva ovárica cuando el nivel de HAM sérica fue < 1 ng/mL ⁽¹⁾.

El nivel sérico de vitamina D se midió de forma única a través de electroquimioluminiscencia (Elecsys®, Roche, Suiza), con intervalo de medición de 3.00 a 70.0 ng/mL (equivalente a 7.50 – 175 nmol/L), sensibilidad funcional de 4.01 ng/mL (10.0 nmol/L) y coeficiente de variación de 18.5 %; se consideró como nivel adecuado 30 ng/mL, insuficiente entre 21-29 ng/mL y deficiente 20 ng/mL, según las recomendaciones del fabricante ⁽⁵⁶⁾.

La CFA fue evaluada por ecografía endovaginal durante la fase folicular del ciclo en una sola ocasión en el consultorio de Biología de la Reproducción

(ubicado dentro del área de consulta de Ginecología, a unos pasos del Laboratorio) y para ello se utilizó el equipo Apogee 800, serie L 1500, considerándose disminución en la reserva ovárica cuando la CFA (2-9 mm) fue menor a 5 folículos por ovario ⁽⁶⁴⁾.

Los criterios de inclusión fueron contar con diagnóstico de AR realizado según los criterios publicados por la Asociación Americana de Reumatología en 1987 y actualizados en 2010, tener entre 18 a 39 años de edad y aceptar participar en el estudio. Se excluyeron las pacientes embarazadas, con antecedente de cirugía ovárica, quimio o radioterapia por diagnóstico de malignidad, con amenorrea primaria o bajo suplementación con vitamina D. Se eliminaron las pacientes que retiraron su consentimiento para participar en el estudio, así como aquellas cuyo expediente clínico se encontró incompleto, no contando con los datos necesarios para esta investigación.

El presente protocolo fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación de la Facultad de Medicina de la UANL y Hospital Universitario “José Eleuterio González”, recibiendo el número GI15-019.

Se consideró una población finita de aproximadamente 100 pacientes femeninas con AR entre 18-39 años de edad que reciben atención en el Servicio de Reumatología e Inmunología del Hospital Universitario y se utilizó una fórmula para diferencia de medias, con un valor z de 1.96, con nivel de significancia del 95% para dos colas, y un valor z de 1.24 con una potencia de 90%, obteniéndose

una muestra de 11 pacientes por grupo, tal como mostró la siguiente fórmula:

$$n = \frac{K(\sigma_1^2 + \sigma_2^2)}{(\mu_1 - \mu_2)^2}$$

Valor K	Sigma 1	Sigma 2	Valor μ_1	Valor μ_2
13	3.06	1.95	12.1	8.1

σ_1 = desviación estandar de la población 1.

σ_2 = desviación estandar de la población 2.

μ_1 = Media del grupo 1.

μ_2 = Media del grupo 2.

K = Constante *K* determinada por valores de z_1 y z_2 .

Sin embargo, con el fin de aumentar el poder estadístico del estudio, se decidió cambiar el tamaño de muestra por conveniencia a un total de 38 mujeres por grupo. Los datos sociodemográficos y clínicos relevantes, así como los indicadores bioquímicos y ecográficos se recabaron en una base de datos en Excel.

Se obtuvieron medidas de tendencia central y de dispersión para las variables numéricas y frecuencias y porcentajes para las categóricas. Se realizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov para poner a prueba la distribución de las variables numéricas y posteriormente se utilizó T-student y ANOVA para las variables de distribución paramétrica y U de Mann-Whitney para las variables de distribución no paramétrica. Para asociar las variables categóricas se utilizó la prueba de Chi cuadrada. El valor alfa se fijó en 0.05. Se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 20.0 (IBM, Armonk, NY).

CAPÍTULO VI

RESULTADOS

Se reclutaron 76 participantes, 38 de las cuales fueron pacientes con AR y 38 integraron el grupo control.

La edad promedio de las pacientes del primer grupo fue de 31.47 ± 5.72 años, mientras que en el grupo control fue de 31.42 ± 5.49 , con un rango entre 18 a 39 años. El resto de las características sociodemográficas se presentan en la tabla 3.

Tabla 3. Características Sociodemográficas de las Participantes.

	Pacientes con AR (n=38)	Pacientes Sanas (n=38)
Edad (años)	31.47 \pm 5.72	31.42 \pm 5.49
Estado Civil		
Casada	17 (44.7)	19 (50)
Soltera	6 (15.8)	11 (29)
U. Libre	13 (34.3)	5 (13.1)

Divorciada	2 (5.2)	3 (7.9)
Tabaquismo actual	0	6 (15.8)

Los datos se presentan como media \pm DS o número (porcentaje). Fuente: expediente clínico.

Únicamente se encontraron pacientes con hábito tabáquico en el grupo control, sin encontrarse asociación significativa entre la presencia de este hábito y disminución en la reserva ovárica medida por CFA ($p=0.559$). Respecto al nivel de HAM, el valor promedio entre las pacientes fumadoras resultó inferior que el de las no fumadoras (2.71 vs. 2.85 ng/mL), sin que esta diferencia resultara significativa ($p=0.525$).

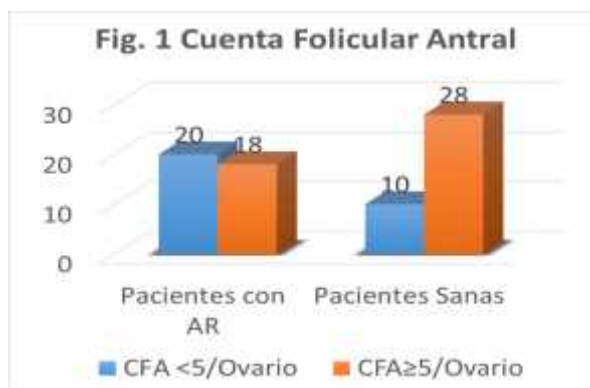
Ninguna paciente presentó comorbilidades, además del diagnóstico de AR. Las características gineco-obstétricas se presentan en la tabla 4.

Tabla 4. Características Gineco-obstétricas de las Participantes.

	Pacientes con AR (n=38)	Pacientes Sanas (n=38)	p
Menarca (años)	12.58 \pm 1.55	12.50 \pm 1.37	0.850
Duración del ciclo menstrual (días)	30 \pm 3	29 \pm 2	0.967
Duración del sangrado (días)	5 \pm 2	5 \pm 1	0.878
Nuligesta	14 (37)	18 (47.4)	0.519
MPF	22 (57.9)	17 (44.7)	0.471
Contracepción Hormonal*	4 (10.5)	3 (7.9)	0.863

Los datos se presentan como media media \pm DS ó número (porcentaje). MPF, método de planificación familiar. Fuente: expediente clínico. *Usaria de contracepción actual o <3 meses de suspendida.

De acuerdo con el valor de la CFA, el 52.6% de las pacientes con AR tuvieron disminución en la reserva ovárica, mientras que en el grupo control únicamente 26.3% de las pacientes presentaron esta afección ($p=0.034$, Fig. 1).



N= 76 pacientes.

Considerando el nivel sérico de HAM, ninguna de las pacientes incluidas mostró disminución en la reserva ovárica, aunque el valor promedio del grupo de pacientes con AR fue menor al del grupo control (2.63 vs. 2.83 ng/mL), sin que esta diferencia resultara significativa (Tabla 5).

Tabla 5. Nivel Sérico de HAM (ng/mL).

	Pacientes con AR (n=38)	Pacientes Sanas (n=38)	P
HAM	2.63 ± .494 (1.65 - 3.76)	2.83 ± .479 (1.96 - 4.03)	0.086

Los datos se presentan como media ± DS. HAM, Hormona Antimülleriana.

En relación al tipo de tratamiento recibido para la AR, se encontró heterogeneidad importante en los esquemas terapéuticos, siendo el metotrexate el fármaco empleado con mayor frecuencia (81% de las pacientes). El tiempo promedio bajo tratamiento médico fue de 4.7 ± 4.0 años. Tomando como

referencia un estudio previo ⁽²²⁾, se realizaron 2 subgrupos para el análisis de esta variable (≤ 1 año y > 1 año con farmacoterapia), encontrando un menor nivel de HAM en el segundo grupo (2.89 vs. 2.56 ng/mL, respectivamente), sin embargo esta diferencia no resultó significativa ($p=0.100$). Considerando la CFA como marcador, el 62% de las pacientes con disminución en la reserva había recibido tratamiento ≤ 1 año, por lo que tampoco se encontró asociación significativa entre estas variables ($p=0.307$).

Para determinar si existió asociación entre el nivel sérico de HAM y el valor de la CFA con el tipo de tratamiento recibido para la AR se realizó un sub-análisis con el grupo de pacientes usuarias de metotrexate, debido a que fue el fármaco empleado por la mayoría de las pacientes, haciendo la gran diversidad de fármacos y combinaciones de los mismos imposible un análisis individual (Tabla 6). De las 20 pacientes que mostraron disminución en la reserva ovárica medida por CFA, el 60% se encontró bajo tratamiento con metotrexate, asociación que no resultó significativa ($p=0.239$). El nivel de HAM tampoco se vio asociado de forma significativa con el uso de este fármaco, pero si se observó una tendencia a la disminución en su valor conforme transcurrió el tiempo de tratamiento (2.89 ng/mL en pacientes con ≤ 1 año vs. 2.56 ng/mL en el grupo > 1 año, $p=0.100$).

Tabla 6. Características de la Enfermedad en las Pacientes con AR.

Tiempo transcurrido desde el diagnóstico (años)	5.0 \pm 4.0
Tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento (años)	4.7 \pm 4.0
Tratamiento recibido	

Ninguno	3 (8)
Monoterapia (MTX, SSZ, prednisona)	4 (10.5)
2 Fármacos (MTX, prednisona, LEF, SSZ, plaquenil, cloroquina, tofacitinib)	23 (60.5)
3 Fármacos (MTX, SSZ, prednisona, LEF)	8 (21)

Los datos se presentan como media \pm DS ó número (porcentaje). *MTX*, metotrexate; *LEF*, leflunomida; *SSZ*, sulfasalazina. Fuente: expediente clínico. N= 38 pacientes.

Para analizar la asociación entre el tiempo transcurrido desde el diagnóstico de la AR y el nivel sérico de HAM y valor de la CFA se dividió a las pacientes en dos grupos, con base en un estudio publicado por Henes y cols. ⁽¹⁾ Las pacientes con >2 años de diagnóstico presentaron un valor promedio de HAM significativamente menor al de aquellas con ≤ 2 años de haber sido diagnosticadas (2.92 vs. 2.52 ng/mL, $p=0.027$). Con la medición de la CFA no se observó el mismo comportamiento, ya que a pesar de que un 70% de las pacientes con reserva ovárica disminuida de acuerdo con este marcador tenían > 2 años con el diagnóstico de AR, esta asociación no resultó significativa ($p=0.587$).

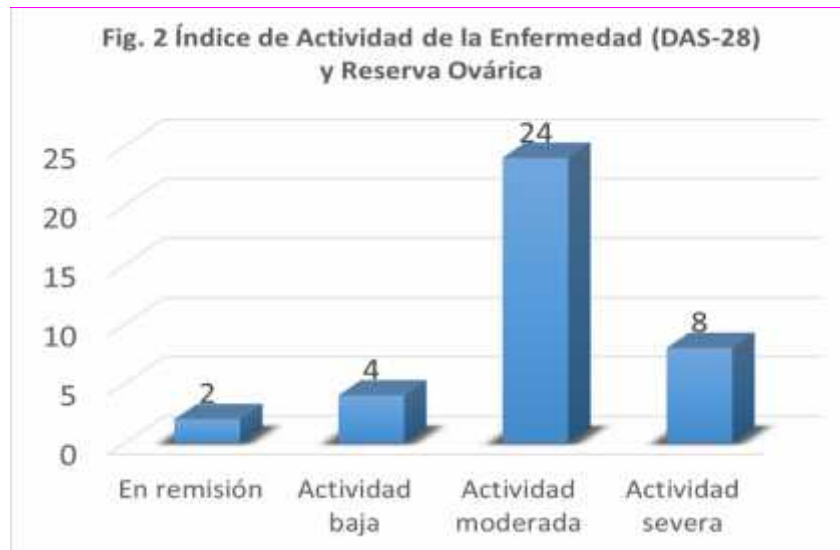
El nivel sérico promedio de FR, Ac anti-CCP, VSG y PCR medidos como marcadores de inflamación y actividad de la enfermedad no mostró asociación significativa con el nivel sérico de HAM y valor de la CFA (Tabla 7).

Tabla 7. Marcadores de Inflamación y Reserva Ovárica en las Pacientes con AR (n=38).

Marcador	Valor Promedio	P
Factor reumatoide (UI/mL)	197.43 ± 105.9	p= 0.054
Ac anti-CCP (UI/mL)	139.23 ± 139.8	p= 0.287
VSG (mm/hr)	30 ± 22.3	p= 0.409
PCR (mg/L)	2.0 ± 2.9	p= 0.456

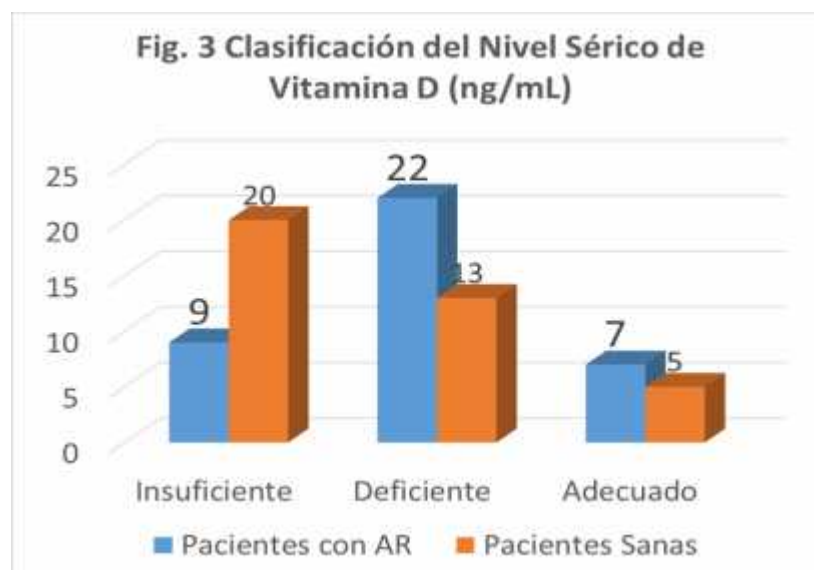
Los datos se presentan como media ± DS. CCP, péptido cíclico citrulinado; VSG, velocidad de sedimentación globular; PCR, proteína C-reactiva.

Se categorizó la actividad de la enfermedad de acuerdo con la escala DAS-28, encontrándose que la mayoría de las participantes (63.1%) presentaron AR con actividad moderada (Fig. 2). El nivel promedio de HAM en las pacientes cuya enfermedad se encontró en remisión, actividad baja, moderada o severa no mostró diferencia significativa (2.29, 3.26, 2.63 y 2.58 ng/mL, p= 0.256) ni tampoco la CFA en las diversas categorías de actividad de la enfermedad, ya que se encontró el mismo número de pacientes con disminución de la reserva ovárica de acuerdo con este marcador que pacientes con reserva normal en cada categoría de actividad de la enfermedad (p= 1.0).



N= 38 pacientes.

El nivel sérico promedio de vitamina D en las pacientes con AR fue de 23.55 ± 8.24 ng/mL, en comparación con 20.01 ± 7.70 ng/mL en el grupo de pacientes sanas. La mayor parte de las pacientes con AR (58%) presentaron un nivel deficiente de vitamina D, mientras que las pacientes sanas en su mayoría (53%) tuvieron un nivel insuficiente (Fig. 3).



N= 38 pacientes.

No se encontró asociación significativa entre el nivel sérico de vitamina D y el nivel de HAM ($p= 0.947$) o CFA, aunque el 53.3% de las pacientes con disminución de la reserva ovárica de acuerdo con este último marcador tuvieron nivel deficiente de vitamina D ($p= 0.634$). Tampoco la actividad de la enfermedad de acuerdo con DAS 28 mostró asociación significativa con el nivel sérico de vitamina D ($p= 0.446$).

CAPÍTULO VII

DISCUSIÓN

El presente trabajo representa, hasta donde sabemos, uno de los primeros realizados tanto en nuestro país como en el ámbito internacional para evaluar la reserva ovárica en mujeres con AR entre 18 y 39 años, comparándolas con un grupo control de mujeres sanas pareadas por edad, a través de la medición de HAM y CFA.

Setenta y seis pacientes cumplieron los criterios de inclusión, encontrándose que un 52.6% de las pacientes en el grupo con AR tuvieron un valor de CFA <5 por ovario, lo que representaría una reserva ovárica disminuida, de acuerdo con la definición propuesta por Jayaprakasan y cols.⁽⁶⁵⁾ y la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva⁽⁶⁶⁾. Lo anterior en concordancia con lo reportado por Gleicher y cols.⁽⁶⁷⁾ y Hoek y cols.⁽⁶⁸⁾, quienes enumeran las

enfermedades autoinmunes como factor de riesgo para una disminución en la reserva ovárica que no vaya acorde con la edad.

Cabe señalar que un 26.3% de las pacientes del grupo control también tuvo un valor de CFA que indicó disminución en la reserva ovárica, significativamente menor ($p=0.034$) que en el grupo con AR. Esta prevalencia de DRO coincide con lo reportado previamente en la literatura (19-26%), sin embargo los estudios encontrados respecto a este tema han sido realizados en población con problemas de fertilidad ⁽⁶⁹⁾.

El valor promedio de HAM en el grupo de pacientes con AR fue menor al del grupo control, sin embargo esta diferencia no resultó significativa. De forma similar, Brouwer y cols. ⁽⁴⁾ analizaron el nivel de HAM en 72 pacientes con AR y 509 sanas, encontrando valores comparables entre ambos grupos (1.71 vs. 2.82 ng/mL, $p=0.254$). En contraste, Henes y cols. ⁽¹⁾ reportaron reducción significativa en el nivel de HAM de 33 pacientes con AR en comparación con controles sanas (1.8 vs. 2.4 ng/mL, $p=0.009$).

La edad promedio de las pacientes con AR fue de 31.47 ± 5.72 años. Esto coincide con lo publicado por Alpízar y cols. ⁽⁷⁰⁾ quienes afirman que en el 50% de las pacientes la enfermedad se manifiesta durante los años de vida reproductiva, como fue el caso de la población estudiada, con el consecuente impacto en la calidad de vida y posible repercusión en el alcance del tamaño familiar deseado.

No obstante, en el presente estudio la mayor parte de las pacientes con AR habían logrado ya completar el número de hijos que desearon tener, quizá debido

a que tuvieron sus embarazos muy jóvenes, cuando aún no presentaban efectos deletéreos de la enfermedad o estos eran de menor intensidad.

Se incluyó la presencia o ausencia de hábito tabáquico como variable que ha mostrado asociarse a una disminución acelerada de la reserva ovárica ⁽⁷¹⁾, sin embargo ninguna de las pacientes del grupo con AR refirió tabaquismo actual, probablemente por consejería del reumatólogo a cargo del tratamiento de la enfermedad, por lo que únicamente pudo analizarse la asociación entre esta variable y la DRO en el grupo control sin encontrarse asociación significativa entre la presencia de este hábito y disminución en la reserva ovárica medida por CFA u HAM, a pesar de que el valor promedio de esta última resultó inferior al de las no fumadoras; se considera que esto último pudo deberse a que únicamente el 16% de las pacientes sanas refirió tener este hábito, lo que habría ocasionado insuficiente poder estadístico.

Se analizaron también otros factores que pudieron asociarse a una disminución en la reserva ovárica, tales como los medicamentos empleados para el tratamiento de la AR y el tiempo transcurrido bajo régimen terapéutico, encontrándose marcada heterogeneidad en el manejo de estas pacientes (en total fueron 8 los medicamentos empleados, en distintas combinaciones), lo que hizo inadecuado el análisis individual, decidiéndose realizar un sub-análisis con las pacientes manejadas con MTX por ser el fármaco empleado con mayor frecuencia (68% de las mujeres del grupo con AR), sin encontrar asociación significativa entre el uso de este medicamento y DRO. Cabe destacar que al estudiar la asociación

según el tiempo transcurrido bajo farmacoterapia, se observó una tendencia a la disminución en el nivel de HAM en las pacientes bajo tratamiento con MTX durante >1 año, sin embargo aún no existen suficientes estudios en seres humanos que evalúen el efecto de este fármaco en la reserva ovárica ⁽⁷²⁾.

Es importante mencionar que la duración de la enfermedad (AR) se asoció de forma significativa con el nivel de HAM, mostrándose una reducción en su valor en las pacientes con >2 años de diagnóstico. Esto contrasta con lo encontrado por Henes y cols. ⁽¹⁾, quienes no observaron diferencia significativa con el mismo punto de corte (1.9 vs 1.7 ng/mL, $p=0.405$). No obstante, Brower y cols. ⁽⁴⁾ analizaron la reserva ovárica de pacientes con AR al momento del diagnóstico y después de 6 meses de tratamiento, encontrándola significativamente disminuida en la segunda medición ($p<0.001$). Con la medición de la CFA no se observó el mismo comportamiento, ya que a pesar de que la mayor parte de las pacientes con reserva ovárica disminuida de acuerdo con este marcador tuvieron > 2 años con el diagnóstico de AR, esta asociación no resultó significativa, sin haberse encontrado estudios previos utilizando este marcador para poder realizar comparación alguna.

Se analizó también el valor promedio de los principales marcadores séricos utilizados en el seguimiento de las pacientes con AR (FR, Ac anti-CCP, VSG, PCR), así como el índice de actividad de la enfermedad (DAS 28) y nivel sérico de vitamina D, sin que se encontrara asociación significativa entre estos y el nivel de HAM o CFA. Resultados similares publicaron Brouwer y cols. ⁽⁴⁾, quienes tampoco

encontraron relación significativa entre dichos factores y el estado de la reserva ovárica. Por el contrario, Dennis y cols.⁽⁵⁹⁾, Zaher y cols.⁽⁵⁴⁾ y Azzeh y cols.⁽⁶³⁾ encontraron una correlación significativa entre el nivel sérico de vitamina D y reserva ovárica o actividad de la enfermedad.

Entre las principales fortalezas del presente estudio destaca el ser apenas el tercero publicado hasta la fecha evaluando reserva ovárica en pacientes con AR y el primero, hasta donde sabemos, que utiliza los dos principales marcadores recomendados hoy en día para este propósito: la CFA y el nivel sérico de HAM. La confiabilidad de este último marcador, el cual no se ve afectado por el ciclo menstrual ni es susceptible de interpretación subjetiva apoya la validez de los resultados. Consideramos que las asociaciones encontradas ameritan ser corroboradas en estudios de mayor tamaño que permitan aumentar el poder estadístico para la detección de diferencias en el análisis, ya que sabemos que al tratarse de un estudio observacional, realizado en un solo Centro, estos resultados no son generalizables a toda la población.

CAPÍTULO VIII

CONCLUSIONES

1. Las pacientes con AR presentaron disminución en la reserva ovárica de forma significativamente más frecuente que las pacientes sanas cuando ésta fue medida por CFA, no así al evaluar el nivel de HAM, ya que con éste último ninguna paciente mostró afección en su reserva.
2. La edad promedio de nuestra población fue de 31 años, en su mayor parte compuesta por mujeres casadas, sin otra comorbilidad que el diagnóstico de AR y sin diferencias significativas en las características gineco-obstétricas de ambos grupos.

3. La prevalencia de tabaquismo fue de apenas 15.8% en el grupo de pacientes sanas, sin haberse encontrado ninguna paciente fumadora en el grupo con AR.
4. Se observó marcada heterogeneidad en el manejo de las pacientes con AR, ya que se presentaron desde pacientes sin tratamiento actual hasta pacientes bajo combinaciones de ≥ 3 fármacos, siendo el metotrexate el empleado con mayor frecuencia, con un tiempo promedio de 4.7 años desde el inicio del régimen terapéutico.
5. No se encontró asociación significativa entre el tipo de tratamiento recibido para la AR y el valor de CFA y nivel sérico de HAM, a pesar de haberse observado una tendencia a la disminución de ambos marcadores en las pacientes con más de un año bajo tratamiento con metotrexate.
6. Se observó una disminución significativa en el nivel de HAM en las pacientes que fueron diagnosticadas con AR hace > 2 años, en comparación con las pacientes con menor tiempo de evolución.
7. No se encontró asociación entre el nivel sérico de HAM y el valor de la CFA con el nivel sérico de FR, Ac anti-CCP, VSG, PCR y el puntaje de actividad de la enfermedad medido a través de la escala DAS28, ni tampoco entre estos indicadores de actividad de la AR, marcadores de reserva ovárica y nivel sérico de vitamina D.

CAPÍTULO IX

BIBLIOGRAFÍA

1. Henes M, Froeschlin J, Taran F, Brucker S, Rall K, Xenitidis T, et. al.
Ovarian reserve alterations in premenopausal women with chronic inflammatory rheumatic diseases: impact of rheumatoid arthritis, Beh et's disease and spondyloarthritis on anti-Müllerian hormone levels. Rheumatology 2015; Epub May 8 2015.
2. Morales A, Sordia L, García M, Salas C, Garza M, González J, et. al.
Assessment of ovarian reserve in systemic lupus erythematosus patients with menstrual disorders. Tesis de la Universidad Autónoma de Nuevo León: 2013; 1-14.

3. Fréour T, Miossec C, Bach-Ngohou K, et. al. Ovarian reserve in young women of reproductive age with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18; 1515-22.
4. Brouwer J, Laven JS, Hazes JM, Schipper I, Dolhain RJ. Levels of serum anti-Müllerian hormone, a marker for ovarian reserve, in women with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res* 2013; 65: 1534-8.
5. Janssen N, Genta M. The effects of Immunosuppressive and anti-inflammatory medications on fertility, pregnancy and lactation. *Arch Intern Med* 2000; 160(5): 610-9.
6. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion. *Fertil Steril* 2015; 103(3): 9-17.
7. Vital V. Evaluación de la reserva ovárica. *Revista Mexicana de Medicina de la Reproducción* 2010; 2(4): 89-95.
8. Broer S, Broekmans F, Laven J, Fauser B. Anti-müllerian hormone: ovarian reserve testing and its potential clinical implications. *Hum Reprod Update* 2014; 20(5): 688-701.
9. Dewailly D, Andersen C, Balen A, Broekmans F, Dilaver N, Fanchin R, et. al. The physiology and clinical utility of anti-mullerian hormone in women. *Hum Reprod Update* 2014; 20(3): 370-85.
10. Buyuk E, Seifer D, Younger J, Grazi R, Lieman H. Random anti-müllerian hormone (AMH) is a predictor of ovarian response in women with elevated

- baseline early follicular follicle-stimulating hormone levels. *Fertil Steril* 2011; 95(7): 2369-72.
11. Panchal S, Nagori C. Comparison of anti-mullerian hormone and antral follicle count for assessment of ovarian reserve. *J Hum Reprod Sci* 2012; 5(3): 274-8.
12. Hsu A, Arny M, Knee A, Bell C, Cook E, Novak A, et. al. Antral follicle count in clinical practice: analyzing clinical relevance. *Fertil Steril* 2011; 95(2): 474-9.
13. Broekmans F, Faddy M, Scheffer G, te Velde E. Antral follicle counts are related to age at natural fertility loss and age of menopause. *Menopause* 2004; 11: 607-14.
14. Costenbader KH, Feskanich D, Stampfer MJ, Karlson EW. Reproductive and menopausal factors and risk of systemic lupus erythematosus in women. *Arthritis Rheum* 2007; 56(4): 1251-62.
15. Hickman RA, Gordon C. Causes and management of infertility in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology advance access* 2011; 50(9): 1551-58.
16. The Committee on Gynecologic Practice of the American College of Obstetricians and Gynecologists and The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion. *Fertil Steril* 2012; 98:1407–15.
17. Coccia ME, Rizzello F. Ovarian Reserve. *Ann NY Acad Sci* 2008;1127:27–30.

- 18.Devine K, Mumford S, Wu M, DeCherney A, Hill M, Propst A. Diminished ovarian reserve in the United States assisted reproductive technology population: diagnostic trends among 181, 536 cycles from the Society for Assisted Reproductive Technology Clinic Outcomes Reporting System. Fertil Steril 2015; epub ahead of print.
- 19.Haller-Kikkatalo K, Uibo R, Kurg A, Salumets A. The prevalence and phenotypic characteristics of spontaneous premature ovarian failure: a general population registry-based study. Hum Reprod 2015; 30 (5); 1229-38.
- 20.Remohí J, Bellver J, Matorras R, Ballesteros A, Pellicer A. Manual Práctico de Esterilidad y Reproducción Humana. 4ª ed. Madrid, España; 2012. Capítulo 14.
- 21.Ebrahimi M, Akbari F, Asbagh A. Pathogenesis and Causes of Premature Ovarian Failure: An Update. Int J Fertil Steril 2011; 5(2): 54-65.
- 22.Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson L, Loscalzo J. Harrison Principles of Internal Medicine. 19a ed. United States of America: McGraw Hill Education; 2015. Vol II p Chapter 380.
- 23.Morales J, González L, Gámez J, Vázquez M, Castro P. Enfermedades reumáticas y salud pública: Artículo de revisión acerca del XXXVIII Congreso Mexicano de Reumatología. Altepepaktil 2010; 6(11): 42-53.
- 24.Gibofsky A. Overview of epidemiology, pathophysiology and diagnosis of rheumatoid arthritis. Am J Manag Care 2012; 18: 295-302.

25. Guidelli G, Barskova T, Brizi M, Lepri G, Parma A, Talarico R, et. al. One year in review: novelties in the treatment of rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol 2015; 33(1): 102-8.
26. Stephens S, Botteman M, Cifaldi M, van Hout B. Modelling the cost-effectiveness of combination therapy for early, rapidly progressing rheumatoid arthritis by simulating the reversible and irreversible effects of the disease. BMJ Open 2015; 5: 1-11.
27. Cardiel M, Díaz-Borjón A, Vázquez M, Gámez J, Barile L, Pacheco C, et. al. Update of the Mexican College of Rheumatology guidelines for the pharmacologic treatment of rheumatoid arthritis. Reumatol Clin 2014; 10(4): 227-40.
28. Pineda C, Caballero C. Challenges and opportunities for diagnosis and treatment of rheumatoid arthritis in Latin America. Clin Rheumatol 2015; epub ahead of print.
29. Yarur A, Kane S. Update on pregnancy and breastfeeding in the era of biologics. Digestive and Liver Disease 2013; 45: 787-94.
30. Gromnica I, Krüger K. Use of methotrexate in young patients with respect to reproductive system. Clin Exp Rheumatol 2010; 28(5): 80-4.
31. Martínez J, Loza E, Carmona L. Systematic review on the safety of methotrexate in rheumatoid arthritis regarding the reproductive system (fertility, pregnancy and breastfeeding). Clin Exp Rheumatol 2009; 27(4): 678-84.

32. Wallenius M, Skomsvoll J, Salvesen K, Nordvag B, Koldingsnes W, Mikkelsen K, et. al. Fertility in women with chronic inflammatory arthritides. *Rheumatology* 2011; 50(6): 1162-7.
33. Clowse M, Chakravarty E, Costenbader K, Chambers C, Michaud K. Effects of infertility, pregnancy loss and patient concerns on family size of women with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res* 2012; 64(5): 668-74.
34. Blake D, Maisiak R, Alarcon G, Holley H, Brown S. Sexual quality-of-life of patients with arthritis compared to arthritis-free controls. *J Rheumatol* 1987; 14: 570-6.
35. Ferguson K, Bole G. Family support, health beliefs and therapeutic compliance in patients with rheumatoid arthritis. *Patient Couns Health Educ* 1979; 1: 101-5.
36. Yoshino S, Uchida S. Sexual problems of women with rheumatoid arthritis. *Arch Phys Med Rehabil* 1981; 62: 122-3.
37. Katz P. Childbearing decisions and family size among women with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006; 55: 217-23.
38. Del Junco D, Annegers J, Coulam C, Luthra H. The relationship between rheumatoid arthritis and reproductive function. *Br J Rheumatol* 1989; 28: 33-5.
39. Nelson J, Koepsell T, Dugowson C, Voigt L, Daling J, Hansen J. Fecundity before disease onset in women with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1993; 36: 7-14.

40. Jawaheer D, Zhu J, Nohr E, Olsen J. Time to pregnancy among women with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2011; 63(6): 1517-21.
41. Brouwer J, Hazes J, Laven J, Dolhain R. Fertility in women with rheumatoid arthritis: influence of disease activity and medication. *Ann Rheum Dis* 2014; epub ahead of print.
42. Janssen N, Genta M. The effects of Immunosuppressive and anti-inflammatory medications on fertility, pregnancy and lactation. *Arch Intern Med* 2000; 160(5): 610-9.
43. Dawood M. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and reproduction. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 23: 1045-9.
44. Bermas B. Non-steroidal anti inflammatory drugs, glucocorticoids and disease modifying anti-rheumatic drugs for the management of rheumatoid arthritis before and during pregnancy. *Curr Opin Rheumatol* 2014; 26(3): 334-40.
45. Ostensen M. Rheumatoid Arthritis: the effect of RA and medication on female fertility. *Nat Rev Rheumatol* 2014; 10(9): 518-9.
46. Schilsky R, Lewis B, Sherins R, Young R. Gonadal dysfunction in patients receiving chemotherapy for cancer. *Ann Intern Med* 1980; 93: 109-114.
47. Rustin G, Booth M, Dent J. Pregnancy after cytotoxic chemotherapy for gestational trophoblastic tumors. *BMJ* 1984; 288: 103-5.
48. Ostensen M. Antirheumatic therapy and reproduction. The influence on fertility, pregnancy and breastfeeding. *Z Rheumatol* 2006; 65(3): 217-220.

49. Browne H, Armstrong A, DeCherney A, Babb R, Llei, Segars J. Assessment of ovarian function with anti-Müllerian hormone in systemic lupus erythematosus patients undergoing hematopoietic stem cell transplant. *Fertil Steril* 2009; 91(4): 1529-32.
50. Silva C, Hilario M, Febronio M, Oliveira S, Terreri M, Sacchetti S, et. al. Risk factors for amenorrhea in juvenile systemic lupus erythematosus (JSLE): a Brazilian multicentre cohort study. *Lupus* 2007; 16(7): 531-6.
51. Provost M, Eaton J, Clowse M. Fertility and infertility in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2014; 26(3): 308-14.
52. Rudick B, Ingles S, Chung K, Stanczyk F, Paulson R, Bendikson K. Characterizing the influence of vitamin D levels on IVF outcomes. *Hum Reprod* 2012; 27(11): 3321-27.
53. Marazuela M. Déficit de vitamin D en el adulto: clínica, diagnóstico y tratamiento. *Endocrinol Nutr* 2005; 52(5): 215-23.
54. Zaher M, Seifer D, Weedon J, Adeyemi O, Holman S, Anastos K, et. al. Circulating vitamin D correlates with serum Anti-Müllerian hormone levels in late reproductive-aged women: Women's Interagency HIV Study. *Fertil Steril* 2012; 98(1): 228-34.
55. Paffoni A, Ferrari S, Vigano P, Pagliardini L, Papaleo E, Candiani M, et. al. Vitamin D Deficiency and Infertility: Insights from in vitro fertilization cycles. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: E1-5.

56. Wielders JP, Carter GF, Ebberl H, Morris G, Jürgen R, Voql C. Automated Competitive Protein-Binding Assay for Total 25-OH Vitamin D, Multicenter Evaluation and Practical Performance. *J Clin Lab Anal* 2015; 296: 451-61.
57. Rojansky N, Brzezinski A, Schenker J. Seasonality in human reproduction: an update. *Hum Reprod* 1992; 7: 735-45.
58. Pearce K, Gleeson K, Tremellen K. Serum anti-Mullerian hormone production is not correlated with seasonal fluctuations of vitamin D status in ovulatory or PCOS women. *Hum Reprod* 2015; 0(0): 1-7.
59. Dennis NA, Houghton LA, Jones GT, van Rij AM, Morgan K, McLennan IS. The level of serum anti-Mullerian hormone correlates with vitamin D status in men and women but not in boys. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 2450-55.
60. Irani M, Minkoff H, Seifer D, Merhi Z. Vitamin D increases serum levels of the soluble receptor for advanced glycation end products in women with PCOS. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: E886-90.
61. Kebapcilar A, Kulaksizoglu M, Kebapcilar L, Gonen M, Ünlü A, Topcu A, et. al. Is there a link between premature ovarian failure and serum concentrations of vitamin D, zinc and copper?. *Menopause* 2013; 20(1): 94-99.
62. Cutolo M., Otsa K., Uprus M., Paolino S., Serio B. Vitamin D in rheumatoid arthritis. *Autoimmunity Reviews*. 2007;7(1):59–64.
63. Azzeh F, Kensara O. Vitamin D Is a Good Marker for Disease Activity of Rheumatoid Arthritis Disease. *Dis Markers*. 2015; 20: 260-725.

- 64.ACOG practice bulletin. Polycystic Ovary syndrome. Number 108, October 2009.
- 65.Jayaprakasan K, Narkwichean A, Maalouf WE, Campbell BK. Efficacy of dehydroepiandrosterone to overcome the effect of ovarian ageing (DITTO): a proof of principle randomized controlled trial protocol. *BMJ open* 2014; 4(10): e005767.
- 66.American Society for Reproductive Medicine. Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion. *Fertil Steril* 2015; 103: e9-e17.
- 67.Gleicher N, Kushnir V, Barad D. Prospectively assessing risk for premature ovarian senescence in young females: a new paradigm. *Reproductive Biology and Endocrinology* 2015; 13: DOI: 10.1186/s12958-015-0026-z.
- 68.Hoek A, Schoemaker J, Drexhage H. Premature ovarian failure and ovarian autoimmunity. *Endocrine Reviews* 1997; 18(1): 107-34.
- 69.Devine K, Mumford S, Wu M, DeCherney A, Hill M, Propst A. Diminished ovarian reserve in the United States assisted reproductive technology population: diagnostic trends among 181,536 cycles from the Society for Assisted Reproductive Technology Clinic Outcomes Reporting System. *Fertil Steril* 2015; 104(3): 612-19.
- 70.Alpízar D, Pluchino N, Canny G, Gabay C, Finckh A. The role of female hormonal factors in the development of rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2016; advanced access. DOI: 10.1093/rheumatology/kew318.

71. Sharara F, Beatse S, Leonardi M, Navot D, Scott R. Cigarette smoking accelerates the development of diminished ovarian reserve as evidenced by the clomiphene citrate challenge test. *Fertil Steril* 1994; 62(2): 257-62.
72. Karri S. Effect of methotrexate and leucovorin on female reproductive tract of albino rats. *Cell Biochem Funct* 2011; 29: 1-21.

Abstract

Patients with Rheumatoid Arthritis (RA) generally have a reduced number of children ⁽¹⁾. Diminished levels of Antimüllerian Hormone (AMH) and antral follicular count (AFC), as ovarian reserve markers, have been found in patients with Systemic Lupus Erythematosus (SLE) ⁽²⁾, however, published results in patients with RA have been contradictory ^(3, 4, 5).

Methods: Observational, cross-sectional study, conducted between May and July 2016 at the University Hospital "Dr. José E. González ". We included women with RA between 18 and 39 years of age who were treated at the Rheumatology Clinic, excluding pregnant patients, with primary amenorrhea or known risk factors for a decrease in ovarian reserve (DOR), and a control group of healthy women matched by age. The serum level of AMH was measured using a commercial kit (AMH Gen II®, Beckman Coulter, CA, EU) and the AFC value by endovaginal ultrasound, considering DOR if AFC <10 follicles between both ovaries and / or AMH <1 ng / mL ⁽⁶⁾. Sociodemographic characteristics and medical history were obtained from records.

Objectives: To evaluate ovarian reserve in patients with RA through the determination of serum AMH level and AFC value, compared to a control group of healthy patients, also knowing sociodemographic characteristics, time elapsed since diagnosis and treatment, medication used, grade of RA activity and serum vitamin D level.

Results: Seventy-six patients were included (38 per group), with significant DOR as measured by AFC in patients with RA (mean value 8.6 vs. 10.4, $p = 0.034$), but not when AMH level was assessed ($2.63 \pm .494$ vs. $2.83 \text{ ng/mL} \pm .479$, $p = 0.086$). The only co-variable that showed significant association with AMH level was the time elapsed since the diagnosis of RA, with a higher level in patients with 2 years of diagnosis (2.92 vs. 2.52 ng/mL in those with > 2 years, $p = 0.027$). A tendency to lower AMH was observed with methotrexate for > 1 year, (2.56 vs. 2.89 ng / mL in patients with 1 year, $p = 0.100$); This trend was also observed when measuring AFC, since 60% of patients with RA and a decrease in this parameter were under management with methotrexate ($p = 0.239$).

Conclusions: Ovarian reserve of patients with RA was significantly decreased compared to a control group of healthy women using AFC as a marker, an association that was not confirmed through the serum level of AMH.

CAPÍTULO X

ANEXOS

Anexo 1. Consentimiento Informado Pacientes con AR.



Formulario de Consentimiento Informado escrito
Facultad de Medicina y Hospital Universitario
"Dr. José Eleuterio González"
Universidad Autónoma de Nuevo León

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del Estudio	Evaluación de la Reserva Ovarica en Pacientes con Artritis Reumatoide.
Nombre de Investigador Principal	Dr. Med. Felipe Arturo Morales Martínez.
Institución	Facultad de Medicina y Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González, Universidad Autónoma de Nuevo León"
Servicio/Departamento	Ginecología y Obstetricia
Teléfono de Contacto	8114164720
Persona de Contacto	Dra. Sara Patricia Peña Lizola.

Este formulario de consentimiento informado puede contener palabras que usted no entienda. Por favor pídale a su médico del estudio o al personal del estudio que le explique cualquier palabra o información que no le quede clara.

Su participación en este estudio es voluntaria. Es importante que lea y entienda la siguiente explicación de los procedimientos propuestos. Este documento describe el propósito, los procedimientos, beneficios, riesgos conocidos, molestias, precauciones del estudio incluyendo la duración y la naturaleza de su participación.

También describe las terapias o tratamientos alternativos conocidos que pueden estar disponibles y su derecho a retirarse del estudio en cualquier momento. No se pueden dar garantías respecto a los resultados del estudio de investigación.

Para ingresar al estudio, Usted como sujeto debe de firmar y fechar este documento con la presencia de dos testigos y finalmente recibirá una copia del mismo.

I

1.- PROPOSITO DEL ESTUDIO



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN
FACULTAD DE MEDICINA
HOSPITAL UNIVERSITARIO
"DR. JOSÉ ELEUTERIO GONZÁLEZ"

Consentimiento_informado
09-02-2018

Las pacientes con enfermedades como la Artritis Reumatoide (AR) generalmente tienen pocos hijos, sin que se conozca el motivo exacto de este hecho. En estudios realizados en pacientes con enfermedades similares se han encontrado bajos niveles de una hormona llamada Antimülleriana (HAM), así como ovarios más pequeños, indicando ambos datos menor capacidad para embarazarse, por lo que el objetivo de este estudio es saber si las pacientes con AR también podrían presentar dificultades para embarazarse en un futuro cercano, a través de la medición de la hormona en sangre y de la observación de los ovarios realizando un ultrasonido vía vaginal. Con esta información se pretende ayudar a las mujeres con AR que aún no tienen todos los hijos que desean a tomar una decisión adecuada respecto al tiempo que les resta para buscar el embarazo, considerando su estado de salud y la importancia de la maternidad en la vida de cada mujer. Utilizando la misma muestra de sangre mediremos también el nivel de vitamina D, ya que se ha observado que las pacientes con niveles por debajo de lo normal podrían presentar malos resultados al buscar el embarazo y durante el mismo, así como mayores molestias relacionadas con la AR, y si esta relación se comprueba, podrían prevenirse estas complicaciones simplemente tomando esta vitamina diariamente.

2.- CRITERIOS DE INCLUSION Y EXCLUSION

El médico del estudio verificará que Usted cumpla con los siguientes requisitos antes de considerar su ingreso al estudio de investigación.

Se invitará a participar a todas las mujeres con artritis reumatoide que reciban tratamiento en el Servicio de Reumatología e Inmunología y que tengan entre 18 a 30 años de edad.

Las pacientes que se encuentren embarazadas y/o que hayan tenido alguna cirugía en los ovarios y/o hayan recibido quimio o radioterapia por diagnóstico de cáncer de cualquier origen y/o que nunca hayan presentado menstruación no podrán participar en el estudio. Tampoco pacientes que se encuentren tomando vitamina D.

3.- MEDICAMENTO/DISPOSITIVO DE ESTUDIO



Consentimiento_version 2.0
09-03-2016



Firmado de Consentimiento informado escrito.
Facultad de Medicina y Hospital Universitario
"Dr. José Eleuterio González"
Universidad Autónoma de Nuevo León

2

El presente protocolo no incluye el uso o empleo de ningún medicamento o dispositivo de estudio.

4.- PROCEDIMIENTOS

Si usted acepta participar en el estudio, se le invitará a acudir al Laboratorio de Reproducción (el cual se encuentra en la consulta de Ginecología), donde se le extraerán 10 mL de sangre (del brazo izquierdo o derecho) para la medición de la HAM y vitamina D. A unos pasos de este sitio se encuentra el consultorio de Biología de la Reproducción donde se le realizará un ultrasonido vía vaginal para la observación de los ovarios. No se requerirá ninguna otra visita adicional a su tratamiento y seguimiento médico habitual.

5.- TERAPIAS ALTERNATIVAS

Usted puede acudir a la consulta externa de Biología de la Reproducción en el área de consulta de Ginecología, donde con gusto se le atenderá y asesorará acerca de su pronóstico reproductivo.

6.- RIESGOS Y MOLESTIAS

El ultrasonido vía vaginal representa un discomfort leve similar al de la colocación de un espejo vaginal, sin que esto represente riesgo alguno para usted. La extracción de sangre del brazo derecho o izquierdo también puede ocasionar una molestia leve, cuyo mayor riesgo podría ser la formación de un pequeño moretón en el sitio de punción, el cual desaparecerá por sí solo en unos cuantos días, sin necesidad de alguna medida adicional.

7.- POSIBLES BENEFICIOS

Usted puede verse beneficiado por su participación en este estudio, aunque no hay garantías de que tenga un beneficio directo por participar en este estudio.

Participando en este estudio usted podrá conocer sus posibilidades actuales para lograr un embarazo, lo que le permitirá tomar una decisión consciente e informada, considerando su estado de salud, para decidir cuántos hijos desea tener y las acciones a realizar para lograrlo, mejorando así su calidad de vida.



Consentimiento_version2.0
05-03-2016



Permiso de Consentimiento Informado escrito.
Facultad de Medicina y Hospital Universitario
"Dr. José Eleuterio González"
Universidad Autónoma de Nuevo León



8.- NUEVOS HALLAZGOS

El médico del estudio le informará a usted o a su representante legal acerca de cualquier hallazgo significativo que se desarrolle durante el transcurso de este estudio que pudiera afectar el deseo de seguir participando en este estudio. Usted tiene el derecho de conocerla y tomar la decisión si continúa o no en el estudio.

9.- RETIRO Y TERMINACIÓN

Su participación es estrictamente voluntaria. Si desea suspender su participación, puede hacerlo con libertad en cualquier momento. Si elige no participar o retirarse del estudio, su atención médica presente y/o futura no se verá afectada y no incurrirá en sanciones ni perderá los beneficios a los que usted tendría derecho de algún otro modo.

El médico podrá suspender su participación en el estudio, sin su consentimiento, por cualquiera de las siguientes circunstancias:

- 1.- Que el patrocinador del estudio cancele el estudio.
- 2.- Que el médico considere que es lo mejor para Usted.
- 3.- Que necesita algún procedimiento o medicamento que interfiere con esta investigación.
- 4.- Su participación se suspende para cumplir con los requisitos del estudio.
- 5.- Que no ha seguido las indicaciones del médico lo que pudiera traer como consecuencias problemas en Usted.

Se Usted decide retirarse de este estudio, deberá realizar lo siguiente:

- 1.- Notificar a su médico tratante del estudio
- 2.- Deberá de regresar todo el material que su médico le solicite.

Si su participación en el estudio se da por terminada, cualquier que sea la razón, el médico por su seguridad, continuará con seguimientos clínicos, además de podrá utilizar la información médica que se recabó antes de su terminación.

10.- COSTOS, REEMBOLSOS Y PAGOS

Los medicamentos, procedimientos y pruebas relacionadas con el estudio no tendrán ningún costo para usted.



Consentimiento_version1.0
09-05-2016

No está programada la otorgación de algún reembolso por participar.

11.- CONFIDENCIALIDAD/EXPEDIENTE CLÍNICO

Si acepta participar en la investigación, el médico del estudio recabará y registrará información personal confidencial acerca de su salud y de su tratamiento. Esta información no contendrá su nombre completo ni su domicilio, pero podrá contener otra información acerca de Usted, tal como iniciales y su fecha de nacimiento. Toda esta información tiene como finalidad garantizar la integridad científica de la investigación. Su nombre no será conocido fuera de la Institución al menos que lo requiera nuestra Ley.

Usted tiene el derecho de controlar el uso de sus datos personales de acuerdo a la Ley Federal de Protección de datos Personales en Posición de Particulares, así mismo de solicitar el acceso, corrección y oposición de su información personal. La solicitud será procesada de acuerdo a las regulaciones de protección de datos vigentes. Sin embargo, cierta información no podrá estar disponible hasta que el estudio sea completado, esto con la finalidad de proteger la integridad del Estudio.

La Facultad de Medicina y Hospital Universitario así como el Investigador serán los responsables de salvaguardar la información de acuerdo con las regulaciones locales. Usted tiene el derecho de solicitar por escrito al médico un resumen de su expediente clínico.

La información personal acerca de su salud y de su tratamiento del estudio podrá procesarse o transferirse a terceros en otros países para fines de investigación y de reportes de seguridad, incluyendo Agencias reguladoras (Secretaría de Salud SSA) locales así como a comité de Ética en Investigación y de Investigación de nuestra Institución.

Para los propósitos de este estudio, autoridades sanitarias como Secretaría de Salud y Comité de Ética en Investigación y de Investigación de nuestra Institución podrán inspeccionar el expediente clínico, incluso los que fueron recabados antes de su inicio de participación, los cuales pueden incluir su nombre, domicilio y otra información personal. En caso necesario estas auditorías o inspecciones podrán

Consentimiento_versión 2.0
09-03-2016



Formulario de Consentimiento Informado escrito.
Facultad de Medicina y Hospital Universitario
"Dr. José Eleuterio González"
Universidad Autónoma de Nuevo León



hacer fotocopias de parto o de todo su expediente clínico. La razón de esto es asegurar que el estudio se está llevando a cabo apropiadamente con la finalidad de salvaguardar sus derechos como pacientes en investigación.

Los resultados de este estudio de investigación podrán presentarse en reuniones o en publicaciones.

La información recabada durante este estudio será recopilada en bases de datos del investigador, los cuales podrán ser usados en otros estudios en el futuro. Estos datos no incluirán información médica personal confidencial. Se mantendrá el anonimato.

Al firmar este documento, Usted así como su representante autorizan el uso y revelaciones de la información acerca de su estado de salud y tratamiento identificado en esta forma de consentimiento. No perderá ninguno de sus derechos legales como sujeto de investigación. Si hay cambios en el uso de su información, su médico le informará.

12.- INTERVENCIÓN DEL MEDICO FAMILIAR

Se le informará a su médico de cabecera acerca de su participación en este estudio, enviándole la información médica pertinente si lo solicita así como cualquier información médica relevante.

Para que los médicos de la Institución conozcan de su participación en el estudio, los expedientes clínicos cuentan con un identificador para que el médico de cabecera se ponga en contacto con el Investigador.

13.- COMPENSACION Y TRATAMIENTO DE LESIONES

Si se enferma o se lesiona debido a una complicación o adversidad que sea resultado directo del uso del medicamento/dispositivo o procedimiento en estudio, deberá Usted notificar a su Médico para que el proporcione los cuidados necesarios para el tratamiento de dicha complicación. El tratamiento recibido no tendrá ningún costo y será cubierto por la Institución, así como la indemnización a la cual tendría derecho en caso de requerirla.



Consentimiento_version 2.0
05-03-2016



Firmado de Consentimiento Informado escrito
Facultad de Medicina y Hospital Universitario
"Dr. José Eleuterio González"
Universidad Autónoma de Nuevo León

2

Si desea mayor información podrá contactar Lic. Antonio Zapata de la Riva al teléfono (81) 83294050 exts 2870 a 2874.

14 - DECLARACION

Reconozco que me han dado la oportunidad de hacer preguntas relacionadas al estudio de investigación y que todas estas se me han respondido de manera clara y precisa.

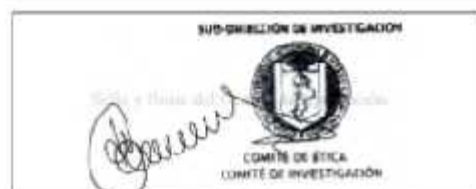
Entiendo además si tengo preguntas relacionadas al estudio, así como en el caso de lesiones o complicaciones deberé de notificar de inmediato al investigador con la siguiente información de contacto.

Nombre del Investigador Principal	Dr. Med. Felipe Arturo Morales Martínez
Teléfono de Contacto	8114184720
Teléfono de emergencias	8114184720

Dudas en relación a sus derechos en la Investigación Dr. José Gerardo Garza Leal, Presidente del Comité de Ética en Investigación.

Dudas en relación a sus derechos como paciente Lic. Antonio Zapata de la Riva.
Comité de Ética en Investigación de la Facultad de Medicina y Hospital Universitario, de la Universidad Autónoma de Nuevo León.
Av. Francisco I. Madero Pte. s/n y Av. Gonzallitos, Col. Mitras Centro, 66460 en Monterrey, Nuevo León México.
Teléfonos: 81-83294050 exts 2870 a 2874

Al firmar este consentimiento reconozco que mi participación es voluntaria y que puedo negarme a participar o suspender mi participación en cualquier momento sin sanciones ni pérdidas de los beneficios a los que de otro modo tengo derechos. Acepto además que mi información personal de mi salud puede utilizarse y transferirse para nuevos estudios de investigación clínica con la finalidad de



Consentimiento_versión 2.0
03-03-2016



Formato de Consentimiento Informado escrito.
Facultad de Medicina y Hospital Universitario
"Dr. José Eleuterio González"
Universidad Autónoma de Nuevo León



brindar más información y así contar con nuevas opciones de tratamiento. Entiendo que mi información puede ser auditada o inspeccionada por agencias reguladoras como la Secretaría de Salud así como por la misma Institución. Se me entrega una copia del consentimiento informado.

15.- FIRMAS

Fecha *Firma del Sujeto* *Nombre en letra de molde*

Fecha *Firma del Primer Testigo* *Nombre en letra de molde*

Relación del Primer Testigo con el Sujeto del Estudio *Duración*

Fecha *Firma del Segundo Testigo* *Nombre en letra de molde*

Relación del Segundo Testigo con el Sujeto del Estudio *Duración*

II. ASESURAMIENTO DEL INVESTIGADOR O DEL MIEMBRO DEL EQUIPO

Me disculdo lo anterior con esta persona. A mi más leal saber y entender, el sujeto está proporcionando su consentimiento libre voluntariamente como de una manera informada, y él/ella posee el derecho legal y la capacidad mental suficiente para otorgar este consentimiento.

Fecha *Firma de la Persona que Otorga el Consentimiento Investigador Principal* *Nombre en letra de molde*



Consentimiento_versión 2.0
CS-CS-2018

Anexo 2. Consentimiento Informado Grupo Control.



Haga clic aquí para escribir texto.



CONSENTIMIENTO INFORMADO GRUPO CONTROL

Título del Estudio	Evaluación de la Reserva Ovarica en Pacientes con Artritis Reumatoide.
Nombre del Investigador Principal	Dr. Med. Felipe Arturo Morales Martínez.
Institución	Facultad de Medicina y Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González, Universidad Autónoma de Nuevo León"
Servicio/Departamento	Ginecología y Obstetricia
Teléfono de Contacto	8114184720
Persona de Contacto	Dra. Sara Patricia Peña Lizola.

Esta forma de consentimiento informado puede contener palabras que usted no entienda. Por favor pídale a su médico del estudio o al personal del estudio que le explique cualquier palabra o información que no le quede clara.

Su participación en este estudio es voluntaria. Es importante que lea y entienda la siguiente explicación de los procedimientos propuestos. Este documento describe el propósito, los procedimientos, beneficios, riesgos conocidos, molestias, precauciones del estudio incluyendo la duración y la naturaleza de su participación.

También describe las terapias o tratamientos alternativos conocidas que pueden estar disponibles y su derecho a retirarse del estudio en cualquier momento. No se pueden dar garantías respecto a los resultados del estudio de investigación.

Para ingresar al estudio, Usted como sujeto debe de firmar y fechar este documento con la presencia de dos testigos y finalmente recibirá una copia del mismo.

1.- PROPOSITO DEL ESTUDIO



Consentimiento
grupo control_versión 2.0
05-03-2016

Las pacientes con enfermedades como la Artritis Reumatoide (AR) generalmente tienen pocos hijos, sin que se conozca el motivo exacto de este hecho. En estudios realizados en pacientes con enfermedades similares se han encontrado bajos niveles de una hormona llamada Antimülleriana (HAM), así como ovarios más pequeños, indicando ambos datos menor capacidad para embarazarse, por lo que el objetivo de este estudio es saber si las pacientes con AR podrían tener dificultades para embarazarse en un futuro cercano, a través de la medición de la hormona en sangre y de la observación de los ovarios realizando un ultrasonido vía vaginal y comparando sus resultados con los de mujeres sanas como usted. Con esta información se pretende ayudar a las mujeres con AR que aún no tienen todos los hijos que desean a tomar una decisión adecuada respecto al tiempo que les resta para buscar el embarazo, considerando su estado de salud y la importancia de la maternidad en la vida de cada mujer. Utilizando la misma muestra de sangre mediremos también el nivel de vitamina D, ya que se ha observado que las pacientes con niveles por debajo de lo normal podrían presentar malos resultados al buscar el embarazo y durante el mismo, y si esta relación se comprueba, podrían prevenirse estas complicaciones simplemente tomando esta vitamina diariamente.

2.- CRITERIOS DE INCLUSION Y EXCLUSION

El médico del estudio verificará que Usted cumpla con los siguientes requisitos antes de considerar su ingreso al estudio de investigación:

Se le invita a participar en nuestro estudio si usted es una mujer sana, que acude a nuestro servicio únicamente para toma de su Papanicolau y tiene entre 18 a 39 años de edad. Las pacientes que se encuentren embarazadas y/o que hayan tenido alguna cirugía en los ovarios y/o hayan recibido quimio o radioterapia por diagnóstico de cáncer de cualquier origen y/o que nunca hayan presentado menstruación no podrán participar en el estudio. Tampoco pacientes que se encuentren tomando vitamina D.

3.-MEDICAMENTO/DISPOSITIVO DE ESTUDIO

El presente protocolo no incluye el uso o empleo de ningún medicamento o dispositivo de estudio. |



Consentimiento
grupo control_versión 2.0
03-03-2016

4 - PROCEDIMIENTOS

Si usted acepta participar en el estudio, se le invitará a acudir al Laboratorio de Reproducción (el cual se encuentra en la consulta de Ginecología), donde se le extraerán 10 mL de sangre (del brazo izquierdo o derecho) para la medición de la HAM y vitamina D. A unos pasos de este sitio se encuentra el consultorio de Biología de la Reproducción donde se le realizará un ultrasonido vía vaginal para la observación de los ovarios. No se requerirá ninguna otra visita adicional a su tratamiento y seguimiento médico habitual.

5 - TERAPIAS ALTERNATIVAS

Usted puede acudir a la consulta externa de Biología de la Reproducción en el área de consulta de Ginecología, donde con gusto se le atenderá y asesorará acerca de su pronóstico reproductivo.

6 - RIESGOS Y MOLESTIAS

El ultrasonido vía vaginal representa un discomfort leve similar al de la colocación de un espejo vaginal, sin que esto represente riesgo alguno para usted. La extracción de sangre del brazo derecho o izquierdo también puede ocasionar una molestia leve, cuyo mayor riesgo podría ser la formación de un pequeño moretón en el sitio de punción, el cual desaparecerá por sí solo en unos cuantos días, sin necesidad de alguna medida adicional.

7 - POSIBLES BENEFICIOS

Usted puede verse beneficiado por su participación en este estudio, aunque no hay garantías de que tenga un beneficio directo por participar en este estudio.

Participando en este estudio usted podrá conocer sus posibilidades actuales para lograr un embarazo, lo que le permitirá tomar una decisión consciente e informada acerca de cuántos hijos desea tener y el momento en que desea buscar el embarazo, así como las acciones necesarias para lograrlo, mejorando así su calidad de vida.



Consentimiento
grupo control_version 2.0
09-03-2016

8.- NUEVOS HALLAZGOS

El médico del estudio le informará a usted o a su representante legal acerca de cualquier hallazgo significativo que se desarrolle durante el transcurso de este estudio que pudiera afectar el deseo de seguir participando en este estudio. Usted tiene el derecho de conocerla y tomar la decisión si continúa o no en el estudio.

9.- RETIRO Y TERMINACIÓN

Su participación es estrictamente voluntaria. Si desea suspender su participación, puede hacerlo con libertad en cualquier momento. Si elige no participar o retirarse del estudio, su atención médica presente y/o futura no se verá afectada y no incurrirá en sanciones ni perderá los beneficios a los que usted tendría derecho de algún otro modo.

El médico podrá suspender su participación en el estudio, sin su consentimiento, por cualquiera de las siguientes circunstancias:

- 1.- Que el patrocinador del estudio cancele el estudio.
- 2.- Que el médico considere que es lo mejor para Usted.
- 3.- Que necesite algún procedimiento o medicamento que interfiera con esta investigación.
- 4.- Su participación se suspende para cumplir con los requisitos del estudio.
- 5.- Que no ha seguido las indicaciones del médico lo que pudiera traer como consecuencias problemas en Usted.

Si Usted decide retirarse de este estudio, deberá realizar lo siguiente:

- 1.- Notificar a su médico tratante del estudio
- 2.- Deberá de regresar todo el material que su médico le solicite.

Si su participación en el estudio se da por terminada, cualquier que sea la razón, el médico por su seguridad, continuará con seguimientos clínicos, además de podrá utilizar la información médica que se recabó antes de su terminación.

10.- COSTOS, REEMBOLSOS Y PAGOS

Los medicamentos, procedimientos y pruebas relacionadas con el estudio no tendrán ningún costo para usted.



Consentimiento
grupo control_versión 2.0
09-03-2016

No está programada la otorgación de algún reembolso por participar.

11.- CONFIDENCIALIDAD/EXPEDIENTE CLÍNICO

Si acepta participar en la investigación, el médico del estudio recabará y registrará información personal confidencial acerca de su salud y de su tratamiento. Esta información no contendrá su nombre completo ni su domicilio, pero podrá contener otra información acerca de Usted, tal como iniciales y su fecha de nacimiento. Toda esta información tiene como finalidad garantizar la integridad científica de la investigación. Su nombre no será conocido fuera de la Institución al menos que lo requiera nuestra Ley.

Usted tiene el derecho de controlar el uso de sus datos personales de acuerdo a la Ley Federal de Protección de datos Personales en Posición de Particulares, así mismo de solicitar el acceso, corrección y oposición de su información personal. La solicitud será procesada de acuerdo a las regulaciones de protección de datos vigentes. Sin embargo, cierta información no podrá estar disponible hasta que el estudio sea completado, esto con la finalidad de proteger la integridad del Estudio.

La Facultad de Medicina y Hospital Universitario así como el Investigador serán los responsables de salvaguardar la información de acuerdo con las regulaciones locales. Usted tiene el derecho de solicitar por escrito al médico un resumen de su expediente clínico.

La información personal acerca de su salud y de su tratamiento del estudio podrá procesarse o transferirse a terceros en otros países para fines de investigación y de reportes de seguridad, incluyendo Agencias reguladoras (Secretaría de Salud SSA) locales así como a comité de Ética en Investigación y de Investigación de nuestra Institución.

Para los propósitos de este estudio, autoridades sanitarias como Secretaría de Salud y Comité de Ética en Investigación y de Investigación de nuestra Institución podrán inspeccionar el expediente clínico, incluso los que fueron recabados antes



Consentimiento
grupo control_versión 1.0
09-03-2016



Haga clic aquí para escribir texto.

e

de su inicio de participación, los cuales pueden incluir su nombre, domicilio y otra información personal. En caso necesario estas auditorías o inspecciones podrán hacer fotocopias de parto o de todo su expediente clínico. La razón de esto es asegurar que el estudio se está llevando a cabo apropiadamente con la finalidad de salvaguardar sus derechos como pacientes en investigación.

Los resultados de este estudio de investigación podrán presentarse en reuniones o en publicaciones.

La información recabada durante este estudio será recopilada en bases de datos del investigador, los cuales podrán ser usados en otros estudios en el futuro. Estos datos no incluirán información médica personal confidencial. Se mantendrá el anonimato.

Al firmar este documento, Usted así como su representante autorizan el uso y revelaciones de la información acerca de su estado de salud y tratamiento identificado en esta forma de consentimiento. No perderá ninguno de sus derechos legales como sujeto de investigación. Si hay cambios en el uso de su información, su médico le informará.

12.- INTERVENCIÓN DEL MEDICO FAMILIAR

Se le informará a su médico de cabecera acerca de su participación en este estudio, enviándole la información médica pertinente si lo solicita así como cualquier información médica relevante.

Para que los médicos de la Institución conozcan de su participación en el estudio, los expedientes clínicos cuentan con un identificador para que el médico de cabecera se ponga en contacto con el Investigador.

13.- COMPENSACION Y TRATAMIENTO DE LESIONES

Si se enferma o se lesiona debido a una complicación o adversidad que sea resultado directo del uso del medicamento/dispositivo o procedimiento en estudio, deberá Usted notificar a su Médico para que el proporcione los cuidados



Consentimiento
grupo control_versión 2.0
05-03-2016



Haga clic aquí para escribir texto.

7

necesarios para el tratamiento de dicha complicación. El tratamiento recibido no tendrá ningún costo y será cubierto por la Institución, así como la indemnización a la cual tendría derecho en caso de requerirla.

Si desea mayor información podrá contactar Lic. Antonio Zapata de la Riva al teléfono (81) 83204050 exts 2870 a 2874.

14.- DECLARACIÓN

Reconozco que me han dado la oportunidad de hacer preguntas relacionadas al estudio de investigación y que todas estas se me han respondido de manera clara y precisa.

Entiendo además si tengo preguntas relacionadas al estudio, así como en el caso de lesiones o complicaciones deberé de notificar de inmediato al investigador con la siguiente información de contacto.

Nombre del Investigador Principal	Dr. Med. Felipe Arturo Morales Martínez
Teléfono de Contacto	8114184720
Teléfono de emergencias	8114184720

Dudas en relación a sus derechos en la investigación Dr. José Gerardo Garza Leal, Presidente del Comité de Ética en Investigación.

Dudas en relación a sus derechos como paciente Lic. Antonio Zapata de la Riva.

Comité de Ética en Investigación de la Facultad de Medicina y Hospital Universitario, de la Universidad Autónoma de Nuevo León.

Av. Francisco I. Madero Pte. s/n y Av. Gonzalitos, Col. Mitras Centro, 66460 en Monterrey, Nuevo León México. Teléfonos: 81-83204050 exts 2870 a 2874.

Al firmar este consentimiento reconozco que mi participación es voluntaria y que puedo negarme a participar o suspender mi participación en cualquier momento sin sanciones ni pérdidas de los beneficios a los que de otro modo tengo derechos.



Consentimiento
grupo control_versión 2.0
09-03-2016



Haga clic aquí para escribir texto.

2

Acepto además que mi información personal de mi salud puede utilizarse y transferirse para nuevos estudios de investigación clínica con la finalidad de brindar más información y así contar con nuevas opciones de tratamiento. Entiendo que mi información puede ser auditada o inspeccionada por agencias reguladoras como la Secretaría de Salud así como por la misma Institución. Se me entrega una copia del consentimiento informado.

15.- FIRMAS

Fecha Firma del Sujeto Nombre en letra de molde

Fecha Firma del Primer Testigo Nombre en letra de molde

Relación del Primer Testigo con el Sujeto del Estudio Dirección

Fecha Firma del Segundo Testigo Nombre en letra de molde

Relación del Segundo Testigo con el Sujeto del Estudio Dirección

II. ASEGURAMIENTO DEL INVESTIGADOR O DEL MIEMBRO DEL EQUIPO

He discuido lo anterior con esta persona. A mi más leal saber y entender, el sujeto está proporcionando su consentimiento tanto voluntariamente como de una manera informada, y él/ella posee el derecho legal y la capacidad mental suficiente para otorgar este consentimiento.

Fecha Firma de la Persona que Otorga el Consentimiento/Investigador Principal Nombre en letra de molde



Consentimiento
grupo control_versión 2.0
09-03-2016

CAPITULO XI

RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO

Sara Patricia Peña Lizola

Candidato para el Grado de

Especialista en Biología de la Reproducción Humana

**Tesis: “EVALUACIÓN DE LA RESERVA OVÁRICA EN PACIENTES CON
ARTRITIS REUMATOIDE”**

Campo de Estudio: Ciencias de la Salud

Biografía:

Datos Personales: Nacida en Tepic, Nayarit el 28 de agosto de 1985, hija de Sergio Peña Fierro y Lidia Patricia Lizola Margolis.

Educación: Egresada de la Universidad Autónoma de Yucatán.

Grado obtenido: Médico Cirujano y Partero en 2010.

Egresada de la Universidad Autónoma de Nuevo León.

Grado obtenido: Especialidad en Ginecología y Obstetricia en 2015.